

UNIVERSITÉ de CAEN/BASSE-NORMANDIE

U.F.R. de SCIENCES

ÉCOLE DOCTORALE SIMEM

THÈSE

présentée par

**Melle Estelle BATIN**

et

soutenue

le 23 Juin 2008

en vue de l'obtention du

**DOCTORAT de l'UNIVERSITÉ de CAEN**

**Spécialité : Constituants Élémentaires et Physique Théorique**

Arrêté du 07 août 2006

Titre :

# Influence de la composition chimique des tissus humains sur les dépôts de dose en hadronthérapie

## MEMBRES du JURY

Monsieur Jacques BALOSSO, Professeur, CHU de Grenoble (*Rapporteur*)

Madame Irène BUVAT, Directeur de recherche CNRS, IMNC, Orsay

Monsieur Daniel CUSSOL, Chargé de recherche CNRS, LPC Caen (*Directeur de thèse*)

Monsieur Joël HERAULT, Physicien médical, Centre A. Lacassagne, Nice (*Rapporteur*)

Monsieur Jean-Claude ROSENWALD, Chef de service honoraire de physique médicale, Institut Curie, Paris

Monsieur Bernard TAMAIN, Professeur ENSICAEN, LPC Caen



*A tous ceux qui ont contribué à la réussite de cette thèse par leur soutien et leurs encouragements,*

***Merci***



# Table des matières

Liste des figures	7
Liste des tableaux	11
INTRODUCTION	13
 <b>I Introduction à l’hadronthérapie</b>	 <b>15</b>
<b>1 Introduction à l’hadronthérapie</b>	<b>17</b>
1.1 De la radiothérapie à l’hadronthérapie . . . . .	17
1.2 Notions de base pour l’hadronthérapie . . . . .	18
1.2.1 Dose . . . . .	18
1.2.2 Pouvoir d’arrêt . . . . .	19
1.2.2.1 Le pouvoir d’arrêt nucléaire . . . . .	19
1.2.2.2 Le pouvoir d’arrêt électronique . . . . .	20
1.2.3 Transfert d’énergie linéique (TEL) . . . . .	21
1.2.4 Pic de Bragg . . . . .	21
1.2.5 Parcours moyen . . . . .	22
1.2.6 Straggling - Dispersion . . . . .	23
1.2.6.1 Dispersion en énergie . . . . .	23
1.2.6.2 Dispersion angulaire . . . . .	24
1.2.7 Effets biologiques et Efficacité Biologique Relative (EBR) . . . . .	24
1.3 Les particules de l’hadronthérapie . . . . .	27
1.3.1 Les protons . . . . .	27
1.3.2 Les neutrons . . . . .	27
1.3.3 Les ions carbone $^{12}\text{C}$ . . . . .	29
1.4 Etat des lieux de l’hadronthérapie . . . . .	30
 <b>2 Interactions des rayonnements avec la matière</b>	 <b>33</b>
2.1 Les rayonnements électromagnétiques . . . . .	33
2.1.1 L’effet photoélectrique . . . . .	34
2.1.2 L’effet Compton . . . . .	34
2.1.3 La production de paires ou effet de matérialisation . . . . .	34
2.2 Les neutrons . . . . .	35
2.3 Les particules chargées . . . . .	35

2.3.1	Les électrons . . . . .	35
2.3.1.1	Pouvoir d'arrêt électronique par ionisation et excitation . .	36
2.3.1.2	Pouvoir d'arrêt radiatif (Bremsstrahlung) . . . . .	37
2.3.2	Les protons . . . . .	37
2.3.2.1	Les collisions élastiques avec les noyaux . . . . .	37
2.3.2.2	Les collisions inélastiques avec les noyaux . . . . .	38
2.3.3	Les ions lourds ( $^{12}\text{C}$ ) . . . . .	38
2.4	Conclusion . . . . .	40
<b>3</b>	<b>Calcul de dose en hadronthérapie</b>	<b>41</b>
3.1	Les algorithmes de calcul de dose . . . . .	42
3.1.1	Ray-tracing . . . . .	42
3.1.2	Pencil-beam . . . . .	43
3.1.3	Monte-Carlo . . . . .	44
3.2	Détermination des hétérogénéités : les nombres CT . . . . .	45
3.2.1	Les nombres CT . . . . .	45
3.2.2	Incertitudes sur l'acquisition des nombres CT . . . . .	47
3.2.3	Conclusion . . . . .	49
<b>II</b>	<b>Calcul de dose avec GEANT4</b>	<b>51</b>
<b>4</b>	<b>Le code de simulation GEANT4</b>	<b>53</b>
4.1	Principe des simulations Monte-Carlo . . . . .	53
4.2	GEANT4 . . . . .	54
4.3	Implémentation par l'utilisateur . . . . .	55
4.3.1	Géométrie de détection : <i>G4VUserDetectorConstruction</i> . . . . .	55
4.3.2	Physique : <i>G4VUserPhysicsList</i> . . . . .	56
4.3.3	Faisceau : <i>G4VUserPrimaryGeneratorAction</i> . . . . .	58
4.3.4	Courbe d'énergie déposée en profondeur et histogramme 2D "Disper- sion Latérale" . . . . .	59
4.3.5	Versions de GEANT4 . . . . .	60
<b>5</b>	<b>Validation expérimentale de la simulation</b>	<b>63</b>
5.1	Caractéristiques du faisceau de protons de Nice . . . . .	63
5.2	Mesures dans un fantôme d'eau . . . . .	64
5.3	Mesures à l'aide d'un scintillateur plastique . . . . .	65
5.4	Comparaison avec les données de l'ICRU . . . . .	70
5.5	Conclusion . . . . .	70
<b>III</b>	<b>Recalage des distributions de dose en profondeur (1 dimension)</b>	<b>73</b>
<b>6</b>	<b>Détermination et caractéristiques du facteur <math>k_z</math> d'équivalence eau</b>	<b>77</b>
6.1	Définition du facteur d'équivalence eau $k_z$ . . . . .	77
6.2	Détermination par simulation GEANT4 . . . . .	78
6.3	Caractéristiques du facteur $k_z$ . . . . .	78

6.3.1	Influence du type de particule . . . . .	78
6.3.2	Evolution en fonction de l'énergie du faisceau incident . . . . .	79
6.4	Conclusion . . . . .	80
<b>7</b>	<b>Evaluation des techniques expérimentales de détermination du facteur <math>k_z</math> d'équivalence eau</b>	<b>83</b>
7.1	Calibration "expérimentale" : mesure du parcours relatif dans l'eau . . . . .	84
7.1.1	Chen et al. (1979) . . . . .	84
7.1.2	Jäkel et al. (2001) . . . . .	84
7.2	Pouvoirs d'arrêt et calibration stœchiométrique . . . . .	87
7.2.1	Calcul des pouvoirs d'arrêt . . . . .	88
7.2.2	Evaluation du facteur d'équivalence eau déterminé à partir du pouvoir d'arrêt . . . . .	89
7.2.3	Calibration stœchiométrique . . . . .	92
7.2.4	Evaluation des courbes de calibration stœchiométriques . . . . .	92
7.2.4.1	Schneider U. et al. 1996 . . . . .	92
7.2.4.2	Schaffner et al. 1998 . . . . .	93
7.2.4.3	Matsufuji et al. 1998 . . . . .	93
7.2.4.4	Evaluation à l'aide des facteurs d'équivalence eau de référence (simulation GEANT4) . . . . .	94
7.3	Détermination des compositions chimiques élémentaires à partir des nombres CT . . . . .	96
7.3.1	Détermination des compositions chimiques élémentaires à partir des nombres CT . . . . .	96
7.3.2	Evaluation de la conversion des nombres CT en compositions chimiques élémentaires . . . . .	98
7.4	Incertitudes liées à l'acquisition des nombres CT . . . . .	100
7.5	Conclusion . . . . .	101
<b>8</b>	<b>Conversion des courbes d'énergie déposée en courbes équivalentes</b>	<b>103</b>
8.1	Méthodologie . . . . .	103
8.1.1	Hypothèse de calcul . . . . .	103
8.1.2	Comparaison des courbes équivalentes . . . . .	105
8.2	Tissu homogène . . . . .	108
8.2.1	Faisceau de protons de 135 MeV . . . . .	108
8.2.1.1	$k_z$ de référence . . . . .	108
8.2.1.2	Erreurs induites par les incertitudes sur $k_z$ . . . . .	113
8.2.2	Faisceau de $^{12}\text{C}$ de 290 MeV/A . . . . .	118
8.2.2.1	$k_z$ de référence . . . . .	118
8.2.2.2	Erreurs induites par les incertitudes sur $k_z$ . . . . .	123
8.2.3	Conclusion . . . . .	128
8.3	Couches parallèles de tissus . . . . .	129
8.3.1	Faisceau de protons de 90 MeV . . . . .	129
8.3.1.1	$k_z$ de référence . . . . .	129
8.3.1.2	Erreurs induites par les incertitudes sur $k_z$ . . . . .	129
8.3.2	Faisceau de $^{12}\text{C}$ de 180 MeV/A . . . . .	131

8.3.2.1	$k_z$ de référence . . . . .	131
8.3.2.2	Erreurs induites par les incertitudes sur $k_z$ . . . . .	132
8.3.3	Conclusion . . . . .	133
<b>IV</b>	<b>Recalage des distributions de dose en volume (2 dimensions)</b>	<b>135</b>
<b>9</b>	<b>Conversion des histogrammes de dispersion latérale en équivalence tissu</b>	<b>139</b>
9.1	Faisceau de protons de 135 MeV . . . . .	139
9.2	Faisceau de $^{12}\text{C}$ de 290 MeV/A . . . . .	142
9.3	Conclusion . . . . .	145
<b>10</b>	<b>Recalage en deux dimensions : Facteur de diffusion <math>F</math></b>	<b>147</b>
10.1	Définition du facteur de diffusion $F$ . . . . .	147
10.1.1	Calcul du facteur $F$ . . . . .	148
10.1.2	Détermination du facteur $F$ à partir de simulations . . . . .	148
10.2	Évaluation du facteur $F$ déterminé à partir de simulations . . . . .	150
<b>11</b>	<b>Recalage à deux dimensions des histogrammes de dispersion latérale</b>	<b>155</b>
11.1	Méthodologie . . . . .	155
11.2	Faisceau de protons de 135 MeV . . . . .	156
11.3	Faisceau de $^{12}\text{C}$ de 290 MeV/A . . . . .	159
11.4	Conclusion . . . . .	161
	<b>CONCLUSION</b>	<b>165</b>
<b>A</b>	<b>Compositions chimiques élémentaires des tissus humains répertoriés par Woodard et White (%)</b>	<b>171</b>
<b>B</b>	<b>Compositions chimiques élémentaires des tissus définis dans l'ICRU</b>	<b>177</b>
<b>C</b>	<b>Facteurs <math>k_z</math> d'équivalence eau pour 76 tissus humains</b>	<b>179</b>
<b>D</b>	<b>Compositions chimiques élémentaires des fantômes utilisés par Jäkel et al. (%)</b>	<b>181</b>
<b>E</b>	<b>Imageries alternatives</b>	<b>183</b>
E.1	Radiographie protonique . . . . .	183
E.2	Tomographie double énergie . . . . .	184
	<b>Bibliographie</b>	<b>185</b>



# Table des figures

1.1	Pouvoir d'arrêt des protons dans l'eau par unité de longueur de matière traversée . . . . .	20
1.2	Etalement de faisceaux de protons et de $^{12}\text{C}$ suite à la dispersion angulaire .	25
1.3	Variation de l'énergie déposée $E_d$ en fonction de la profondeur pour un faisceau de protons de 135 MeV dans l'eau . . . . .	28
1.4	Variation de l'énergie déposée $E_d$ en fonction de la profondeur pour un faisceau de $^{12}\text{C}$ de 290 MeV/A dans l'eau . . . . .	29
2.1	Perte d'énergie des électrons dans l'eau par unité de longueur de matière traversée . . . . .	36
2.2	Effet des processus nucléaires sur l'énergie déposée par un faisceau de protons de 135 MeV dans l'eau . . . . .	39
2.3	Effet des processus nucléaires sur l'énergie déposée par un faisceau de $^{12}\text{C}$ de 290 MeV/A dans l'eau . . . . .	40
3.1	Incertitudes sur l'acquisition des nombres CT . . . . .	48
4.1	Distribution gaussienne (en énergie et en position) du faisceau de $^{12}\text{C}$ de 290 MeV/A . . . . .	58
4.2	Courbe d'énergie déposée et histogramme 2D de dispersion latérale pour un faisceau de protons de 135 MeV . . . . .	59
4.3	Evaluation des versions de GEANT4 . . . . .	60
5.1	Comparaison simulation-mesures expérimentales dans un fantôme d'eau . .	64
5.2	Schéma du dispositif expérimental utilisé au CAL . . . . .	66
5.3	Photo du dispositif expérimental utilisé au CAL . . . . .	66
5.4	Scintillation du faisceau de protons du CAL . . . . .	67
5.5	Ajustement linéaire des positions des maximums du pic de Bragg (pixel/mm)	68
5.6	Comparaison simulations-mesures expérimentales dans un scintillateur plastique . . . . .	69
6.1	Facteurs d'équivalence eau pour un faisceau de $^{12}\text{C}$ de 290 MeV/A et de protons de 135 MeV. . . . .	79
6.2	Evolution du facteur $k_z$ en fonction de l'énergie du faisceau de protons (MeV)	80
6.3	Evolution du facteur $k_z$ en fonction de l'énergie du faisceau de $^{12}\text{C}$ (MeV/A)	80
7.1	Parcours relatif dans l'eau en fonction du nombre CT . . . . .	86

7.2	Evaluation de la courbe de calibration définie par Jäkel et al. . . . .	88
7.3	Evaluation des facteurs $k_z$ calculés par Schneider U. et al . . . . .	91
7.4	Evaluation des courbes de calibration stœchiométrique . . . . .	95
7.5	Evaluation de la conversion des nombres CT en compositions chimiques élémentaires . . . . .	99
7.6	Pourcentage d'incertitude sur la détermination du facteur d'équivalence eau lié aux incertitudes lors de l'acquisition des nombres CT . . . . .	100
8.1	Définition de l'énergie déposée à l'entrée du matériau . . . . .	104
8.2	Rapports de l'énergie maximale déposée sur l'énergie déposée à l'entrée pour 77 tissus humains . . . . .	105
8.3	Représentation géométrique du gamma index . . . . .	106
8.4	Dépendance de la valeur du gamma index en fonction de la courbe de référence	107
8.5	Courbes d'énergie déposée équivalentes eau et tissu pour un faisceau de protons de 135 MeV (os crânien) . . . . .	108
8.6	Comparaison des courbes d'énergie déposée équivalentes eau et tissu pour un faisceau de protons de 135 MeV (os crânien) . . . . .	109
8.7	Comparaison des courbes d'énergie déposée équivalentes eau et tissu pour un faisceau de protons de 135 MeV (matière blanche) . . . . .	110
8.8	Comparaison des courbes d'énergie déposée équivalentes eau et tissu pour un faisceau de protons de 135 MeV (tissu adipeux n°1) . . . . .	110
8.9	Variations du $\chi^2$ en fonction de $k_z$ pour un faisceau de protons de 135 MeV dans l'os crânien . . . . .	113
8.10	Variations du $\chi^2$ , de l'énergie déposée, de la position du pic de Bragg et du $\gamma$ index en fonction de $k_z$ pour la courbe équivalente tissu d'un faisceau de protons de 135 MeV dans l'os crânien . . . . .	114
8.11	Variations du $\chi^2$ , de l'énergie déposée, de la position du pic de Bragg et du $\gamma$ index en fonction de $k_z$ pour la courbe équivalente tissu d'un faisceau de protons de 135 MeV dans la matière blanche . . . . .	115
8.12	Variations du $\chi^2$ , de l'énergie déposée, de la position du pic de Bragg et du $\gamma$ index en fonction de $k_z$ pour la courbe équivalente tissu d'un faisceau de protons de 135 MeV dans le tissu adipeux n°1 . . . . .	116
8.13	Courbes d'énergie déposée équivalentes eau et tissu pour un faisceau de $^{12}\text{C}$ de 290 MeV/A (os crânien) . . . . .	118
8.14	Comparaison des courbes d'énergie déposée équivalentes eau et tissu osseux pour un faisceau de $^{12}\text{C}$ de 290 MeV/A (os crânien) . . . . .	119
8.15	Comparaison des courbes d'énergie déposée équivalentes eau et tissu mou pour un faisceau de $^{12}\text{C}$ de 290 MeV/A (matière blanche) . . . . .	120
8.16	Comparaison des courbes d'énergie déposée équivalentes eau et tissu adipeux pour un faisceau de $^{12}\text{C}$ de 290 MeV/A (tissu adipeux n°1) . . . . .	120
8.17	Variations du $\chi^2$ en fonction de $k_z$ pour un faisceau de $^{12}\text{C}$ de 290 MeV/A dans l'os crânien . . . . .	123
8.18	Variations du $\chi^2$ , de l'énergie déposée, de la position du pic de Bragg et du $\gamma$ index en fonction de $k_z$ pour la courbe équivalente tissu d'un faisceau de $^{12}\text{C}$ de 290 MeV/A dans l'os crânien . . . . .	124

8.19	Variations du $\chi^2$ , de l'énergie déposée, de la position du pic de Bragg et du $\gamma$ index en fonction de $k_z$ pour la courbe équivalente tissu d'un faisceau de $^{12}\text{C}$ de 290 MeV/A dans la matière blanche . . . . .	125
8.20	Variations du $\chi^2$ , de l'énergie déposée, de la position du pic de Bragg et du $\gamma$ index en fonction de $k_z$ pour la courbe équivalente tissu d'un faisceau de $^{12}\text{C}$ de 290 MeV/A dans le tissu adipeux n°1 . . . . .	126
8.21	Configuration des couches de tissus parallèles au faisceau . . . . .	129
8.22	Courbes d'énergie déposée équivalentes eau et tissus pour un faisceau de protons de 90 MeV traversant des couches parallèles de tissus . . . . .	130
8.23	Variations du $\chi^2$ , de l'énergie déposée, de la position du pic de Bragg et du $\gamma$ index en fonction de $k_z$ pour la courbe équivalente tissus d'un faisceau de protons de 90 MeV traversant des couches parallèles de tissus . . . . .	131
8.24	Courbes d'énergie déposée équivalentes eau et tissus pour un faisceau de $^{12}\text{C}$ de 180 MeV/A traversant des couches parallèles de tissu . . . . .	132
8.25	Variations du $\chi^2$ , de l'énergie déposée, de la position du pic de Bragg et du $\gamma$ index en fonction de $k_z$ pour la courbe équivalente tissus d'un faisceau de $^{12}\text{C}$ de 180 MeV/A traversant des couches parallèles de tissus . . . . .	133
9.1	Evaluation de l'histogramme 2D équivalent os crânien pour un faisceau de protons de 135 MeV . . . . .	140
9.2	Evaluation de l'histogramme 2D équivalent matière blanche pour un faisceau de protons de 135 MeV . . . . .	141
9.3	Evaluation de l'histogramme 2D équivalent tissu adipeux n°1 pour un faisceau de protons de 135 MeV . . . . .	142
9.4	Evaluation de l'histogramme 2D équivalent os crânien pour un faisceau de $^{12}\text{C}$ de 290 MeV/A . . . . .	143
9.5	Evaluation de l'histogramme 2D équivalent matière blanche pour un faisceau de $^{12}\text{C}$ de 290 MeV/A . . . . .	144
9.6	Evaluation de l'histogramme 2D équivalent tissu adipeux n°1 pour un faisceau de $^{12}\text{C}$ de 290 MeV/A . . . . .	145
10.1	Evolution du facteur F déterminé à partir de simulations en fonction de la profondeur pour un faisceau de protons de 135 MeV. . . . .	150
10.2	Evaluation des facteurs de diffusion déterminés à partir de simulations . . .	151
10.3	Importance de la version de GEANT4 utilisée pour déterminer les facteurs de diffusion . . . . .	153
11.1	Facteur de correction de la diffusion $k_R$ calculé pour l'os crânien pour un faisceau de protons de 135 MeV . . . . .	156
11.2	Résultat de la soustraction de l'histogramme 2D équivalent os crânien après recalage en deux dimensions pour un faisceau de protons de 135 MeV . . . .	157
11.3	Résultat de la soustraction de l'histogramme 2D équivalent matière blanche après recalage en deux dimensions pour un faisceau de protons de 135 MeV	158
11.4	Résultat de la soustraction de l'histogramme 2D équivalent tissu adipeux n°1 après recalage en deux dimensions pour un faisceau de protons de 135 MeV . . . . .	159

11.5	Résultat de la soustraction de l'histogramme 2D équivalent os crânien après recalage en deux dimensions pour un faisceau de $^{12}\text{C}$ de 290 MeV/A . . . .	160
11.6	Résultat de la soustraction de l'histogramme 2D équivalent matière blanche après recalage en deux dimensions pour un faisceau de $^{12}\text{C}$ de 290 MeV/A .	160
11.7	Résultat de la soustraction de l'histogramme 2D équivalent tissu adipeux n°1 après recalage en deux dimensions pour un faisceau de $^{12}\text{C}$ de 290 MeV/A	161
11.8	Résultat de la soustraction de l'histogramme 2D équivalent os déterminé avec le facteur F calculé par Szymanowski et al. pour un faisceau de protons de 135 MeV . . . . .	162
11.9	Résultat de la soustraction de l'histogramme 2D équivalent os déterminé avec le facteur F calculé par Szymanowski et al. pour un faisceau de $^{12}\text{C}$ de 290 MeV/A. . . . .	162

# Liste des tableaux

1.1	Valeurs du TEL dans l'eau selon le type de radiation . . . . .	22
1.2	Largeurs à mi-hauteur du pic de Bragg pour des faisceaux de $^{12}\text{C}$ . . . . .	24
1.3	Centres d'hadronthérapie en fonctionnement . . . . .	31
1.4	Centres d'hadronthérapie en projet . . . . .	32
5.1	Comparaison avec les données de l'ICRU . . . . .	70
7.1	Nombre CT, $k_z$ mesuré expérimentalement et $k_z$ de référence pour les ma- tériaux équivalents tissus définis par Jäkel et al. . . . .	85
7.2	Pouvoirs d'arrêt protoniques calculés par Schneider U. et al. . . . .	90
7.3	Compositions chimiques élémentaires associées aux 24 intervalles de nombre CT définis par Schneider W et al. . . . .	98
8.1	Comparaison des courbes équivalentes de 27 tissus humains répartis sur la gamme des nombres CT, pour un faisceau de protons de 135 MeV . . . . .	112
8.2	Comparaison des courbes équivalentes tissu en fonction de $k_z$ pour 27 tissus humains répartis sur la gamme des nombres CT pour un faisceau de protons de 135 MeV . . . . .	117
8.3	Comparaison des courbes équivalentes de 27 tissus humains répartis sur la gamme des nombres CT pour un faisceau de $^{12}\text{C}$ de 290 MeV/A . . . . .	122
8.4	Comparaison des courbes équivalentes tissu en fonction de $k_z$ pour 27 tissus humains répartis sur toute la gamme des nombres CT pour un faisceau de $^{12}\text{C}$ de 290 MeV/A . . . . .	127
10.1	Facteurs de diffusion calculés par Szymanowski et al. pour 43 tissus mous et adipeux et pour 29 tissus du squelette humain . . . . .	149



# Introduction

L'hadronthérapie est une approche thérapeutique récente (1954) qui présente un intérêt médical spécifique pour le traitement de cancers résistants à la radiothérapie conventionnelle par rayons X. L'hadronthérapie améliorerait également la prise en charge de cancers d'accès difficile à la chirurgie ou de cancers situés à proximité de structures sensibles. A l'heure actuelle, il existe 28 centres d'hadronthérapie en activité dans le monde, dont deux en France, à Nice et à Orsay, et leur nombre tend à augmenter. Deux centres traitent actuellement avec des faisceaux de  $^{12}\text{C}$ , au Japon et en Allemagne. En France, le projet ETOILE permettra de disposer à Lyon d'un centre de traitement proton-carbone en 2012.

Les ions  $^{12}\text{C}$  présentent un intérêt potentiel fort pour les traitements de part la combinaison :

- de propriétés balistiques comparables aux protons (dépôt d'énergie sous forme de pic de Bragg) auxquelles s'ajoute une faible dispersion latérale. En revanche, le processus de fragmentation nucléaire peut donner lieu à une dispersion latérale de la dose et à une délocalisation en profondeur qui peut être limitante pour la protection des organes critiques situés en aval.
- de propriétés biologiques similaires à celles des neutrons (Transfert d'Energie Linéique (TEL) élevé et effet oxygène réduit). Ainsi les ions  $^{12}\text{C}$  ont une Efficacité Biologique Relative (EBR) 2 à 3 fois supérieure à celle des photons.

En hadronthérapie comme en radiothérapie, il est indispensable d'avoir une connaissance précise du volume cible et des organes critiques avoisinants. Le pic de Bragg permet de délivrer un maximum de dose à une profondeur très précise, qui dépend de l'énergie de la particule et du milieu traversé, tout en gardant une chute de dose très rapide. Ce parcours fini des particules chargées peut entraîner la non-irradiation partielle du volume dans le cas d'une incidence unique, tandis qu'en radiothérapie classique la méconnaissance des tissus se limite à des sous et surdosages. Pour les ions  $^{12}\text{C}$ , le système de planification de traitement (Treatment Planning System ou TPS) doit garantir que le pic de Bragg, correspondant à la région où l'EBR est la plus élevée, soit strictement confiné dans le volume cible. Il est également nécessaire de minimiser toute exposition de dose non désirée des tissus sains. Dans ce but, la nature des différents tissus traversés par le faisceau doit être précisément identifiée sur les images tomographiques du corps du patient.

Le scanner permet une localisation précise des tissus tout en fournissant une information sur la capacité d'atténuation des tissus. Cette information est ensuite utilisée dans les modèles de calcul de dose afin de convertir les tissus en "équivalence eau".

Un des problèmes de l'utilisation des images tomographiques par rayons X en hadronthérapie est la différence de processus d'interaction entre les photons et les hadrons. L'information scanner doit donc être convertie en pouvoir d'arrêt des ions avant d'être utilisée par le système de planification de traitement. De plus, aux éventuelles erreurs systématiques liées aux méthodes de conversion s'ajoute les incertitudes sur l'acquisition des nombres CT (Computed Tomography) indiqués par le scanner.

La correction d'équivalence eau est définie comme un recalage à une dimension. L'introduction d'un facteur supplémentaire permettant de corriger de la diffusion permet d'obtenir un recalage équivalent eau à deux dimensions.

Nous nous proposons dans cette thèse d'évaluer la précision de ces techniques rapides de calcul de dose pour des faisceaux de protons et de  $^{12}\text{C}$ . Les énergies déposées calculées à l'aide de ces techniques seront comparées à des calculs Monte-Carlo (GEANT4) plus lents mais en principe plus précis et plus proches des distributions réelles. Dans toute cette étude, les effets biologiques ne seront pas pris en compte.

La première partie de la thèse rassemble trois chapitres d'introduction à l'hadronthérapie, avec un rappel des notions de base en hadronthérapie et des interactions des rayonnements avec la matière et l'introduction du calcul de dose en hadronthérapie.

La deuxième partie porte sur le code de simulation GEANT4 avec une validation expérimentale du code implémenté dans le cadre de la thèse.

La troisième partie détaille le recalage à une dimension des distributions de dose. Une méthode de détermination par simulation du facteur d'équivalence eau est décrite ainsi que les caractéristiques de ce facteur. Les erreurs et les incertitudes liées à la détermination du facteur d'équivalence eau sont détaillées. Ce dernier est ensuite utilisé afin de convertir les courbes d'énergie déposée  $E_d$  en fonction de la profondeur en courbes équivalentes eau et tissu. La quatrième et dernière partie est consacrée au recalage des distributions de dose en volume. Le recalage à une dimension est appliqué sur des histogrammes permettant de visualiser la répartition volumique du dépôt d'énergie. L'ajout d'un facteur d'équivalence eau pour la dispersion latérale du faisceau permet alors une amélioration significative des résultats.



## Première partie

# Introduction à l'hadronthérapie



# Chapitre 1

## Introduction à l'hadronthérapie

### 1.1 De la radiothérapie à l'hadronthérapie

Peu de temps après leur découverte par W.C. Roentgen en 1895, les rayons X ont été utilisés pour traiter des tissus cancéreux. La première irradiation thérapeutique a été rapportée par le professeur Léopold Freund à Vienne en 1896 et concernait le traitement d'une tumeur cutanée d'une enfant de quatre ans. Deux tendances sont visibles dans le développement historique de la radiothérapie : les résultats cliniques sont améliorés par une meilleure conformation des radiations délivrées au volume cible et par une augmentation de l'efficacité biologique des radiations.

Afin de dépasser les limites de la décroissance exponentielle de la distribution de dose en profondeur des rayonnements électromagnétiques et de réduire la diffusion latérale du faisceau, plusieurs techniques ont été développées :

- Pour réduire la dose aux tissus sains situés en amont de la tumeur, l'énergie des photons a été augmentée. Les tubes à rayons X initiaux ont été remplacés dans un premier temps par les "bombes" au Cobalt ou appareils de cobalthérapie (1951) puis par les accélérateurs linéaires de particules (1952). La multiplication des incidences du faisceau a largement contribué à améliorer le dépôt de dose en profondeur. Dans les années 80, l'utilisation de l'imagerie scanner et le développement des systèmes de planification de traitement (TPS, Treatment Planning System) ont permis le développement de la radiothérapie conformationnelle. Au milieu des années 90 est apparue l'IMRT (Intensity Modulated Radiation Therapy) permettant une variation de la fluence de photons dans un champ d'irradiation. Enfin, la tomothérapie et le cyberknife sont deux nouveaux types d'accélérateurs innovants qui réalisent une radiothérapie guidée par l'image.
- Les rayonnements peuvent également provenir de la désintégration radioactive d'implants localisés directement dans la tumeur (Curiethérapie). Quand elle est applicable, cette technique donne de meilleurs résultats cliniques car la tumeur reçoit une dose plus importante sans augmenter la dose aux tissus sains environnants.
- Lorsque la radiorésistance est liée à la tumeur proprement dite, les rayonnements électromagnétiques peuvent être remplacés par des projectiles pour lesquels les mé-

canismes d'interactions biologiques sont différents, comme les neutrons, les protons et les ions lourds.

L'utilisation des hadrons a été proposée afin de dépasser les limites physiques et biologiques de la radiothérapie conventionnelle. L'hadronthérapie regroupe l'utilisation de particules de la famille physique des hadrons : protons, neutrons, pions et par extension l'utilisation des ions. En physique nucléaire, on distingue généralement les ions légers (carbone, oxygène, jusqu'au néon) et les ions lourds (argon, silicium). En hadronthérapie, les ions plus lourds que les protons sont nommés ions lourds du fait de leur efficacité biologique relative accrue (EBR).

L'expérience clinique acquise en matière de traitement par ions lourds repose sur celle de trois équipes dans le monde. Les pionniers en la matière ont été les équipes de Berkeley (UCLBL) associées à celles de San Francisco (UCSF).

Après une période initiale de 20 ans (1954-1974) au cours de laquelle un peu plus de 1000 patients ont été traités par protons et ions hélium, ces équipes ont pu utiliser un synchrocyclotron (Bevalac) permettant de traiter avec différents faisceaux d'ions : hélium, néon, carbone, silicium ou argon. Pendant la deuxième période de 18 ans (1975-1993) au cours de laquelle 1200 patients ont été traités dans les installations de Berkeley, 433 d'entre eux l'ont été essentiellement par ions néon et quelques dizaines par ions carbone. Ces équipes ont conclu que l'utilisation de faisceaux d'ions lourds, bien que portant sur un petit nombre de patients, permettait d'améliorer le taux de réponse tumorale, de mieux épargner les tissus sains environnants et d'augmenter les taux de survie des patients traités.

En 1994, au Japon, le centre d'hadronthérapie HIMAC s'est ouvert à Chiba au sein du National Institute of Radiological Science (NIRS). Il s'agissait du premier centre dédié au traitement des tumeurs par ions carbone. En février 2003, 1462 patients avaient été traités. En 1997, en Allemagne, le GSI à Darmstadt a initié une recherche médicale clinique en collaboration avec les équipes de Heidelberg. Là encore il s'agit d'un faisceau d'ions carbone mais sa disponibilité à usage médical est limitée, les installations de Darmstadt étant principalement dédiées à des recherches fondamentales en physique. Les traitements réalisés au GSI utilisent la technique de balayage dynamique (raster-scanning) d'ions carbone, c'est-à-dire un contrôle actif de l'énergie et de la balistique. Plus de 300 patients ont été traités.

## 1.2 Notions de base pour l'hadronthérapie

### 1.2.1 Dose

La dose est définie comme l'énergie totale absorbée par unité de masse de matière irradiée :

$$D = \frac{d\bar{\epsilon}}{dm} \quad (1.1)$$

où  $d\bar{\epsilon}$  est l'énergie moyenne impartie par les rayonnements ionisants à la masse de matière  $dm$ . Cette grandeur s'exprime en gray (Gy) ( $1 \text{ Gy} = 1 \text{ J/kg}$ ).

Il est nécessaire de faire une distinction entre l'énergie perdue par les particules au cours des différentes interactions et la dose réellement absorbée par le milieu. La plus grande partie de l'énergie perdue par les particules le long de leur trajectoire est convertie en énergie

cinétique des électrons secondaires. Le transport de ces électrons à travers le milieu peut influencer la distribution spatiale du dépôt d'énergie. Il peut parfois aussi être nécessaire de tenir compte du transport énergétique des photons secondaires (de fluorescence ou de freinage) ou des noyaux de recul, des processus nucléaires de fragmentation, de l'émission de neutrons, de photons  $\gamma$  et du Q de réaction (bilan des défauts masse). Dans le cas macroscopique de la radiothérapie et de l'hadronthérapie une simplification est utilisée : l'équilibre électronique. Il y a équilibre électronique lorsque la distribution spatiale des particules est approximativement uniforme dans le volume cible ainsi que dans les régions environnantes qui donnent naissance à des électrons pouvant atteindre le volume cible. Dans ces conditions, le flux d'électrons est identique entre l'entrée et la sortie du volume cible.

La dose-équivalente permet de convertir la dose prescrite en dose délivrée à partir d'un faisceau de rayons X conduisant aux mêmes effets radiobiologiques. Elle est obtenue en multipliant la dose physique par la valeur de l'efficacité biologique relative (EBR).

### 1.2.2 Pouvoir d'arrêt

Lors de la traversée d'une cible fine d'épaisseur  $dx$ , les hadrons vont céder une partie de leur énergie par collisions élastiques et inélastiques avec les électrons et noyaux. Le pouvoir d'arrêt linéique  $S$  de la cible permet de rendre compte de l'énergie perdue par le projectile dans la cible [ICRU60, 1998] :

$$S = -\lim_{\Delta x \rightarrow 0} \frac{\langle \Delta E \rangle}{\Delta x} = -\frac{dE}{dx} \quad (1.2)$$

Pour que le pouvoir d'arrêt soit indépendant de la densité du milieu traversé, il est généralement exprimé sous la forme  $-(1/\rho)dE/dx$  en  $\text{MeV}/(\text{g}/\text{cm}^2)$ . On parle alors de pouvoir d'arrêt massique.

Le pouvoir d'arrêt massique peut être exprimé comme la somme des pouvoirs d'arrêt électronique, nucléaire et radiatif :

$$\frac{S}{\rho} = \frac{1}{\rho} \left( \frac{dE}{dx} \right)_{el} + \frac{1}{\rho} \left( \frac{dE}{dx} \right)_{rad} + \frac{1}{\rho} \left( \frac{dE}{dx} \right)_{nuc} \quad (1.3)$$

avec

$1/\rho(dE/dx)_{el}$  le pouvoir d'arrêt massique électronique (dû aux collisions inélastiques sur les atomes de la cible),

$1/\rho(dE/dx)_{rad}$  le pouvoir d'arrêt massique radiatif (dû au rayonnement de freinage) et

$1/\rho(dE/dx)_{nuc}$  le pouvoir d'arrêt massique nucléaire (dû aux collisions sur les noyaux du milieu ralentisseur).

#### 1.2.2.1 Le pouvoir d'arrêt nucléaire

Il représente le transfert d'énergie lors des processus élastiques et inélastiques avec les noyaux des atomes. Il n'est important que pour les faibles énergies (figure 1.1). La dissipation de l'énergie cinétique du projectile lors de chocs élastiques peut être décrite par les

lois de la mécanique classique. La difficulté réside dans le choix du potentiel d'interaction entre les deux particules.

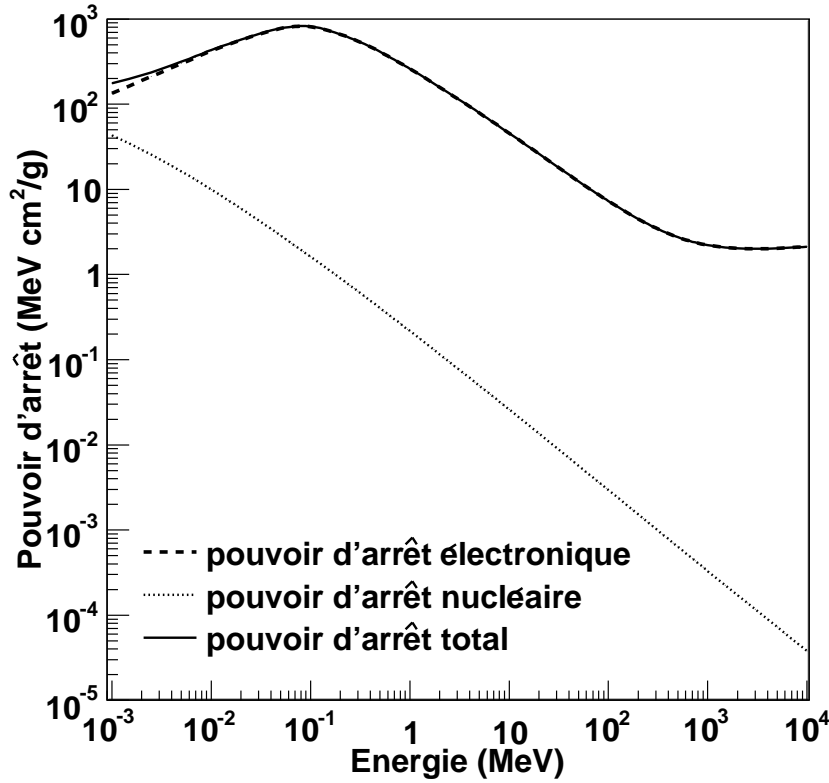


FIG. 1.1 – Pouvoir d'arrêt des protons dans l'eau par unité de longueur de matière traversée : électronique (tirets), nucléaire (pointillés) et total (trait plein).

#### 1.2.2.2 Le pouvoir d'arrêt électronique

Pour des projectiles rapides, le ralentissement d'un ion dans la matière peut être traité comme une succession de collisions inélastiques avec les électrons. Son expression est donnée par la formule de Bethe :

$$\left| -\frac{dE}{dx} \right| = \frac{4\pi z_{eff}^2 e^4}{m_e v^2} N Z \ln \frac{2m_e v^2}{I} \quad (1.4)$$

où  $z_{eff}$  est la charge effective de la particule incidente,  $v$  sa vitesse,  $m_e$  la masse au repos de l'électron et  $e$  sa charge.  $N$  est le nombre d'atomes de numéro atomique  $Z$  par unité de volume du matériau absorbant et  $I$  la valeur moyenne du potentiel d'ionisation et d'excitation des atomes ralentisseurs. La charge effective du projectile est donnée par la formule de Barkas :

$$z_{eff} = Z(1 - e^{-125\beta Z^{2/3}})$$

avec  $\beta=v/c$ ,  $v$  la vitesse de la particule incidente et  $c$  la vitesse de la lumière.

La formule de Bethe est valide pour différents types de particules chargées, tant que leur vitesse reste largement supérieure à celle des électrons orbitaux des atomes du milieu.

Physiquement la perte d'énergie d'une particule chargée lors d'une interaction avec un électron orbital et, par voie de conséquence l'impulsion reçue par l'électron percuté, sont d'autant plus considérables que la charge  $z$  de la particule incidente est élevée (ce qui accroît la force coulombienne) et que sa vitesse est faible (ce qui augmente la durée de l'interaction). L'énergie emportée par l'électron-cible, de même que le ralentissement de la particule incidente, dépendent donc de ces deux paramètres. En outre, la diminution d'énergie de la particule incidente est d'autant plus importante que les collisions sont plus fréquentes et donc que le milieu rencontré contient un grand nombre d'électrons par unité de volume.

### 1.2.3 Transfert d'énergie linéique (TEL)

Pour mesurer le ralentissement des particules chargées, on utilise une grandeur appelée Transfert d'Énergie Linéique (TEL) qui représente la perte d'énergie  $E_\Delta$  due aux collisions électroniques des particules chargées incidentes traversant une distance  $dx$ , moins la somme des énergies cinétiques des électrons  $\delta$  [ICRU60, 1998] :

$$TEL = \frac{dE_\Delta}{dx} \quad (1.5)$$

La dose et le TEL sont reliés par la relation suivante :

$$D = \frac{\phi TEL}{\rho} \quad (1.6)$$

avec  $\rho$  la masse volumique et  $\phi$  la fluence particulaire.

Les pertes d'énergie inférieures à 30-50 keV/ $\mu\text{m}$  sont considérées comme de faibles TEL, celles supérieures à 50 keV/ $\mu\text{m}$  comme des TEL forts. Le tableau 1.1 regroupe les TEL pour différents types d'irradiation dans l'eau.

Le TEL est assimilé au pouvoir d'arrêt électronique moins la somme des énergies cinétiques des électrons  $\delta$ .

Les notions de TEL ou de pouvoirs d'arrêt ne permettent pas de prendre en compte l'énergie déposée par l'ensemble des particules primaires et secondaires. Nous utiliserons donc dans la suite de ce travail la notion d'énergie déposée  $E_d$ , énergie déposée par les particules primaires ainsi que par toutes les particules secondaires mises en mouvement.

### 1.2.4 Pic de Bragg

Les courbes représentant la perte d'énergie par unité de longueur des particules sont appelées courbes de Bragg. Au fur et à mesure du ralentissement de la particule, l'ionisation spécifique augmente, lentement dans un premier temps, puis plus rapidement. En effet, plus la vitesse des particules incidentes diminue, plus la durée de leur interaction avec les électrons croît et donc le nombre d'ionisations augmente.

Type de radiation	Transfert d'Energie linéique (keV/ $\mu$ m)
<b>Photons</b>	
$^{60}\text{Co}$ (1.2 MeV)	0.3
Rayons X de 200 keV	2.5
<b>Electrons</b>	
1 MeV	0.2
100 keV	0.5
10 keV	2
1 keV	10
<b>Particules chargées</b>	
Protons de 135 MeV	3.3 (TEL maximum)
Carbone de 290 MeV/A	73 (TEL maximum)
<b>Neutrons</b>	
2.5 MeV	15-80
14 MeV	3-30

TAB. 1.1 – Valeurs du TEL dans l'eau selon le type de radiation.

Pour des protons d'énergie cinétique inférieure à 400 MeV, la majeure partie du dépôt de dose se fait par des collisions électroniques. La courbe de TEL est alors directement liée au pouvoir d'arrêt électronique. Le pouvoir d'arrêt électronique varie en  $1/v_p^2$  et donc inversement avec l'énergie de la particule, ce qui se traduit par un très fort dépôt de dose en fin de parcours ou pic de Bragg.

La formule de Bethe n'est plus valide pour des particules de faible énergie, lorsque les échanges de charge entre la particule et le milieu deviennent importants. La particule chargée positivement récupère des électrons du milieu. Sa charge effective est réduite et par conséquent sa perte d'énergie par unité de longueur. En fin de parcours, la particule a accumulé  $z$  électrons et devient un atome neutre. Le tracé de la courbe chute brusquement. Dans l'aluminium, ce phénomène se produit pour une énergie de protons inférieure à 100 keV et pour une énergie d'ions  $^3\text{H}$  inférieure à environ 400 keV.

On obtient des courbes d'allure analogue pour toutes les particules chargées lourdes. La position du pic de Bragg est dépendante de l'énergie de la particule incidente. Le pic de Bragg d'un faisceau de protons de 135 MeV se situe dans l'eau à environ 12 cm et celui d'un faisceau de  $^{12}\text{C}$  de 290 MeV/A à environ 15 cm. Les propriétés de localisation de la dose des particules chargées sont néanmoins altérées par la fragmentation (dans le cas des ions lourds) et les processus de diffusion multiple qui tendent à augmenter la dose en aval du pic de Bragg et à dégrader sa finesse (figures 1.3 et 1.4).

### 1.2.5 Parcours moyen

Le parcours moyen du projectile est la distance moyenne que peut franchir la particule avant d'être arrêtée dans le milieu. Le parcours est une grandeur statistique puisqu'il résulte d'un grand nombre d'interactions entre la particule incidente et les électrons. Cet aspect



statistique des pertes d'énergie fait qu'un faisceau de particules d'énergie donnée présente toute une distribution de parcours.

### 1.2.6 Straggling - Dispersion

La formule de Bethe rend compte d'une perte d'énergie moyenne. Les écarts autour de cette moyenne se traduisent par des dispersions en énergie (longitudinales) et angulaire (latérales).

Pour les applications cliniques, la prise en compte de la dispersion latérale du faisceau est beaucoup plus importante que la prise en compte de la dispersion longitudinale. En effet, du fait des incertitudes de parcours du faisceau, les faisceaux s'arrêtant en amont d'une structure critique sont évités. Les orientations de faisceaux alors choisies sont telles que le volume tumoral se trouve situé dans une direction perpendiculaire à la structure critique par rapport à la direction du faisceau. Ce choix balistique nécessite une connaissance précise de la dispersion latérale du faisceau.

#### 1.2.6.1 Dispersion en énergie

Elle décrit le fait que le nombre d'électrons arrachés par un projectile sera variable d'un événement à l'autre de même que l'énergie cinétique communiquée à chaque électron. Cette dispersion peut aussi être provoquée, pour les particules de très faible énergie, par la fluctuation de la charge effective d'un projectile en interaction dans la matière.

La distribution de la perte d'énergie cinétique  $f(\Delta E)$  d'un faisceau d'ions initialement monocinétiques prend la forme d'une gaussienne après la traversée d'une épaisseur  $\Delta x$  de matière :

$$f(\Delta E) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma_e} \exp \frac{(\Delta E - \langle \Delta E \rangle)^2}{2\sigma_e^2}$$

avec  $\langle \Delta E \rangle = dE/dx$ , valeur moyenne de  $\Delta E$  et :

$$\sigma_e^2 = 4\pi z_{eff}^2 Z N \Delta x \left( \frac{1 - \frac{\beta^2}{2}}{1 - \beta^2} \right)$$

où  $z_{eff}$  est la charge effective de la particule incidente et  $N$  le nombre d'atomes de numéro atomique  $Z$  par unité de volume du matériau absorbant.  $\beta = v/c$  avec  $v$  la vitesse de la particule incidente (formule de Bohr adaptée pour les énergies relativistes) [Kraft, 2000].

La largeur de la distribution en énergie ( $\sigma_e$ ) permet de mesurer cette dispersion en énergie qui varie le long du parcours de la particule. La distribution en énergie s'élargit en profondeur du fait de l'augmentation de la dispersion en énergie.

La dispersion en énergie se traduit par une augmentation de la largeur du pic de Bragg. Lorsque l'énergie du faisceau augmente, la largeur à mi hauteur du pic de Bragg ( $\sqrt{2 \ln 2} \sigma_e$ ) s'élargit et sa hauteur diminue. Les largeurs à mi-hauteur de faisceaux de  $^{12}\text{C}$  sont reportées dans le tableau 1.2 [Kraft, 2000].

Energie (MeV/A)	90	198	270	330
Parcours (mm)	16.1	76	133.5	186.5
Largeur à mi-hauteur (mm)	0.7	2.3	5.0	7.0

TAB. 1.2 – Largeurs à mi-hauteur du pic de Bragg pour des faisceaux de  $^{12}\text{C}$ .

### 1.2.6.2 Dispersion angulaire

Le passage d'une particule chargée à travers la matière s'accompagne de collisions qui conduisent à modifier sa trajectoire initiale. Ces déflexions proviennent essentiellement des chocs élastiques des ions projectiles sur les noyaux atomiques cibles, les collisions ions-électrons produisant des écarts angulaires négligeables. Dans la formule de Bethe, on néglige les déviations du projectile dues aux interactions successives avec les électrons du milieu. La dispersion angulaire correspond aux effets cumulés de ces déviations successives. Dans les conditions thérapeutiques, l'épaisseur traversée est importante. L'approche de la diffusion fait donc appel aux théories de la diffusion multiple. Le mécanisme de diffusion s'effectue sous de petits angles, les grandes déflexions étant très peu probables (excepté pour les électrons). La perte moyenne d'énergie engendrée par ce type de chocs est alors très faible. Les faibles angles étant généralement consécutifs à une succession d'événements aléatoires, la distribution angulaire des ions émergeant d'une cible est alors appelée couramment distribution de diffusion multiple. La diffusion multiple des particules chargées a fait l'objet de nombreux travaux dont la principale contribution est due à Molière (1948).

Alors que le transfert d'énergie linéique d'une particule augmente en fin de parcours, la largeur de la trace diminue. En effet, en fin de parcours, lorsque les ionisations sont de plus en plus nombreuses, la diminution de la largeur de la trace s'explique par le fait que les électrons  $\delta$  sont émis avec une plus faible énergie et ont un parcours plus faible. Plusieurs auteurs ont proposé une formulation de la distribution radiale de l'énergie (ou dose) autour de la trajectoire d'une particule chargée. Le dépôt radial d'énergie autour de la trajectoire d'une particule chargée est assez bien modélisé par une loi en  $1/r^2$  où  $r$  est la distance radiale par rapport à la trajectoire. Il y a donc deux effets contradictoires en fin de parcours : la diffusion multiple et le plus faible parcours des électrons  $\delta$ .

La figure 1.2 traduit l'étalement latéral de faisceaux de protons et de  $^{12}\text{C}$  dû aux diffusions multiples. La dispersion  $\sigma_r$  est obtenue par un ajustement gaussien des projections des cartes bidimensionnelles des dépôts de dose perpendiculaires à l'axe du faisceau.  $\sigma_r$  est l'écart type de cette gaussienne. Pour un même parcours, la dispersion latérale de dose d'un faisceau de carbone est faible par rapport à celle d'un faisceau de protons (0.9 mm par rapport à 3 mm en fin de parcours) pour un parcours d'environ 150 mm.

### 1.2.7 Effets biologiques et Efficacité Biologique Relative (EBR)

Les effets biologiques des rayonnements ionisants résultent principalement des dommages causés sur la molécule d'ADN. La création d'un dommage biologique commence avec l'étape physique du dépôt d'énergie dans le milieu. Les processus primaires d'ionisation et excitation sont extrêmement rapides et se produisent généralement en  $10^{-19}\text{s}$  à

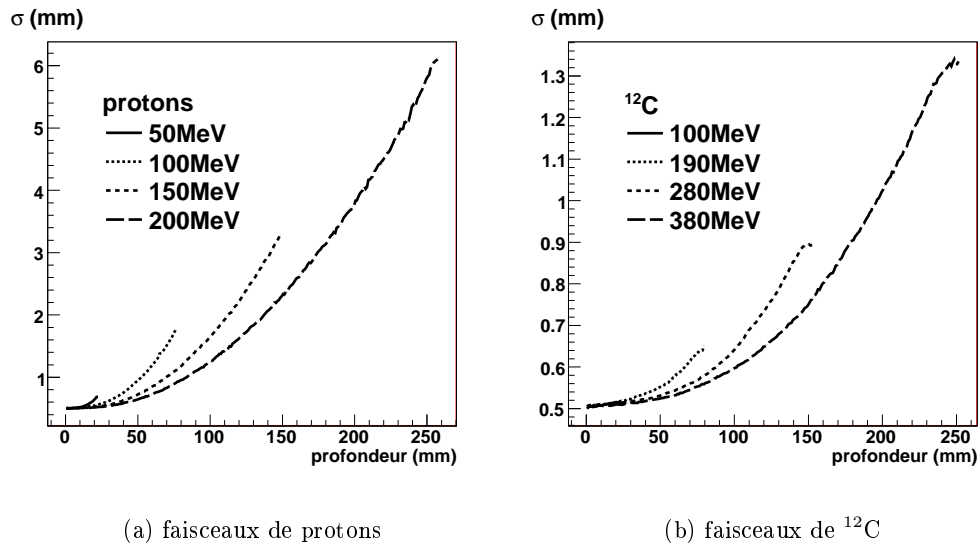


FIG. 1.2 – Etallement de faisceaux de protons et de  $^{12}\text{C}$  suite à la dispersion angulaire.

$10^{-15}\text{s}$ .

L'énergie peut être déposée directement sur la molécule d'ADN, créant des états excités ou ionisés des constituants divers (sucres, bases, phosphates). Ceci induit une cascade d'événements conduisant à un effet biologique. Les processus correspondants sont appelés effets directs.

Les rayonnements peuvent également interagir avec tous les autres atomes et molécules présents dans les cellules. L'eau, constituant principal du noyau cellulaire, absorbe une grande quantité de l'énergie déposée. Le processus de radiolyse de l'eau débute en un temps de l'ordre de  $10^{-12}\text{s}$ . Les molécules d'eau excitées engendrent la production de radicaux libres oxygénés. Un radical libre est un atome ou une molécule comportant un électron non apparié sur une couche électronique externe, ce qui le rend très réactif. La diffusion des radicaux commence et une grande variété de réactions chimiques se produisent, entre radicaux et entre les radicaux et les molécules. Elles se terminent au bout d'environ  $10^{-6}\text{s}$ . Les produits de la radiolyse de l'eau causent des changements biochimiques de la molécule d'ADN. Ces processus sont appelés effets indirects.

L'un ou l'autre des effets va engendrer des modifications de la structure biologique qui peuvent conduire à la mort de la cellule. Les lésions engendrées par les deux effets sont identiques, seules les concentrations sont différentes. Il existe une grande disproportion entre le nombre d'excitations et d'ionisations induites par les radiations et l'effet biologique observé. Une dose de 10 Gy en photons entraîne environ  $2 \cdot 10^{15}$  ionisations par gramme de tissu, ce qui signifie que seulement 0.6 molécule d'eau sur  $10^7$  est ionisée (l'énergie moyenne pour ioniser une molécule d'eau est d'environ 34 eV). L'effet final est pourtant la mort cellulaire.

Lors d'une irradiation à faible TEL, les lésions de l'ADN sont majoritairement produites par les effets indirects des radiations. Dans ce cas, la présence d'oxygène potentialise la pro-

duction de radicaux libres et accroît les effets biologiques. En effet, au niveau tissulaire, un des principaux paramètres de radiosensibilité constamment retrouvé dans les études est le degré d'oxygénation tissulaire. Les tissus hypoxiques sont plus radiorésistants aux photons que les tissus normoxiques (on parle d'hypoxie lorsque la quantité d'oxygène délivrée aux tissus est insuffisante par rapport aux besoins cellulaires). C'est l'effet oxygène. Or un phénomène hypoxique est retrouvé dans plus de 60% des tumeurs solides traitées par radiothérapie. Au niveau du pic de Bragg, les lésions créées par les ions lourds sont moins dépendantes de l'oxygène. Ainsi, les propriétés biologiques des ions lourds permettraient de stériliser les tumeurs classiquement radiorésistantes.

Les radiations ionisantes à TEL élevé ont la caractéristique d'induire un nombre élevé de "sites à lésions multiples localisées (LMDS)" et donc de présenter une cytotoxicité (propriété d'altérer des cellules) plus forte. La forte densité d'ionisations dans la trace des ions fait que les défauts primaires sont suffisamment proches pour créer de nombreuses cassures double-brin difficilement réparables. Une cassure double-brin (CDB) est la rupture des deux chaînes formant la molécule d'ADN, en même temps, à des endroits au plus distants de trois nucléotides. Ainsi, les ions possèdent une grande efficacité pour l'induction de nombreux dommages (mortalité cellulaire, cassure de l'ADN...). Ceci se traduit par une efficacité biologique relative élevée qui augmente avec les TEL des particules et qui atteignent 40 keV/ $\mu\text{m}$  pour un faisceau de  $^{12}\text{C}$  de 400 MeV/A et 220 keV/ $\mu\text{m}$  pour un faisceau de  $^{12}\text{C}$  de 100 MeV/A.

L'Efficacité Biologique Relative (EBR) est définie comme le rapport de la dose absorbée d'un rayonnement  $X$  ou  $\gamma$  sur la dose absorbée d'un autre rayonnement produisant le même effet biologique. Les études expérimentales donnent une EBR de 1.1 pour les protons et de 2 à 4 pour les ions (2-3 pour les ions carbone). Des valeurs plus élevées ont été mesurées à faibles doses. Des études expérimentales ont démontré que l'EBR dépendait tout autant des réponses biologiques que des paramètres physiques des radiations appliquées, comme l'énergie de la particule et son numéro atomique. Aussi, la seule notion d'EBR ne semble pas suffisante pour les besoins de l'hadronthérapie.

Plusieurs modèles microdosimétriques ont été développés pour établir un lien entre l'EBR calculée expérimentalement et le dépôt microscopique de la dose. L'un est basé sur la probabilité d'occurrence des ionisations en couche K [Fayard *et al.*, 2002]. Ces ionisations en couche K induisent des multi-ionisations qui peuvent être à l'origine des cassures double-brin de l'ADN et de lésions multiples. L'autre modèle, "le Local Effect Model (LEM)", est basé sur la structure des traces d'ions et est développé par l'équipe de G. Kraft au GSI [Krämer & Kraft, 1994]. Un modèle de trace est un modèle de nanodosimétrie permettant de prédire l'effet d'une irradiation hadronique sur un système biologique, connaissant la réponse de ce système à une irradiation photonique. Le LEM est appliqué au GSI pour la radiothérapie avec les ions carbone. Il permet de calculer l'EBR et d'évaluer la mortalité cellulaire dans le volume cible de la tumeur et les effets tardifs dans les tissus sains environnants [Scholz *et al.*, 1997].

On désigne par "effet différentiel" la différence d'effet global du traitement sur la tumeur par rapport aux tissus sains environnants. Cette différence est bénéfique dans les cas fréquents où les cellules tumorales présentent une plus forte sensibilité à l'irradiation que

les cellules saines. L'effet différentiel est obtenu essentiellement par le fractionnement de la dose en irradiation à faible TEL/EBR. Il disparaît avec l'augmentation du TEL/EBR. La différence d'effet est au contraire un frein sévère dans les cas inverses où l'hypoxie, la nature des cellules tumorales ou leur mode de repopulation conduit à des phénomènes de résistance tumorale.

Les neutrons rapides utilisés en clinique nivellent tous les effets différentiels. En comparant les rayonnements à faible TEL et les neutrons rapides à niveau d'effet égal sur les tissus sains, les neutrons auront une action plus forte sur les tumeurs radiorésistantes.

## 1.3 Les particules de l'hadronthérapie

### 1.3.1 Les protons

Les protons possèdent des avantages balistiques indiscutables. Au fur et à mesure du ralentissement du proton dans la matière (dû aux pertes d'énergie au cours des interactions), le dépôt d'énergie par unité de longueur augmente et ce jusqu'à l'arrêt de la particule. Cela conduit à un dépôt d'énergie très élevé en fin de parcours : c'est le pic de Bragg (figure 1.3). L'existence de ce pic de Bragg améliore grandement le rapport entre la dose d'irradiation au niveau de la tumeur et celle déposée dans les tissus sains en amont.

La diffusion latérale du faisceau est liée à la diffusion coulombienne élastique des protons sur les noyaux cibles. Les déflexions provoquées par les collisions électroniques sont quant à elles négligeables en raison de la masse élevée des protons par rapport à celle des électrons. Ces propriétés, communes à l'ensemble des hadrons, confèrent aux protons un avantage balistique notable pour la radiothérapie conformationnelle par rapport aux photons. D'un point de vue radiobiologique, l'EBR des protons est proche de celle des photons. L'EBR des protons varie en fonction de la profondeur, de l'énergie et de la modalité de délivrance du faisceau [Paganetti & Goiten, 2000]. Dans les parties proximale et centrale d'un pic de Bragg étalé, elle est considérée comme égale à 1.1. Pour un pic très fin, la valeur de l'EBR est beaucoup plus élevée.

### 1.3.2 Les neutrons

Initié dans les années 30, le traitement par neutrons est basé sur des critères opposés à ceux des protons : une efficacité balistique médiocre (légèrement inférieure aux photons) mais une efficacité biologique relative importante. Avec le cyclotron MEDICYC installé au Centre Antoine Lacassagne à Nice, l'énergie moyenne du spectre de neutrons produits était d'environ 15 MeV (protons de 60 MeV sur une cible de Be). Le rendement en profondeur obtenu était comparable à celui de photons de 8 MV. A plus basse énergie, la qualité balistique était inférieure à celle de photons de haute énergie. L'intérêt des neutrons réside donc dans l'importante densité d'ionisations produites, avec par conséquent une EBR élevée.

Les neutrons qui sont des particules indirectement ionisantes, interagissent avec les noyaux rencontrés, ce qui provoque l'émission d'ions secondaires (protons et particules plus lourdes) responsables de l'ionisation du milieu et donc de la dose délivrée aux tissus. Du fait de la

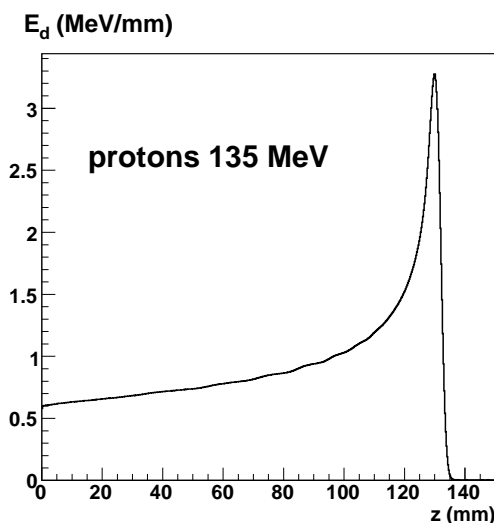


FIG. 1.3 – Variation de l'énergie déposée  $E_d$  en fonction de la profondeur pour un faisceau de protons de 135 MeV dans l'eau.

diversité des particules produites, on obtient un vaste spectre de TEL (qui augmente des protons aux ions lourds), notamment avec les neutrons de haute énergie. Grossièrement le TEL des neutrons est de 50 à 100 fois supérieur à celui des photons, donnant lieu à des effets radiobiologiques très différents. De plus, l'absence d'interaction avec l'oxygène dans les réactions chimiques liées aux neutrons leur confère des avantages radiobiologiques primordiaux. Enfin, les effets différentiels observés dans les particules à TEL faible (effet oxygène, position dans le cycle mitotique, phénomènes différentiels de réparation) sont grandement minimisés, ce qui laisse entrevoir une meilleure réponse dans les tumeurs radio-résistantes avec les neutrons qu'avec les photons. Dans ces conditions, il se produit au niveau des cellules un effet biologique majeur (événement létal) alors que les rayonnements à faible TEL conduisent plus fréquemment à des lésions sub-létales que les cellules saines et tumorales vont tenter de réparer mais avec une efficacité inégale.

En revanche, d'un point de vue balistique, la distribution de dose est assez comparable à celle des photons avec un rendement en profondeur dépendant de l'énergie des neutrons, une pénombre latérale analogue voir un peu plus large que les photons et une dose d'entrée un peu moins favorable. De plus, une partie de la dose délivrée est due à des photons issus de l'interaction du faisceau avec les éléments de la tête d'irradiation. Une autre partie de la dose est due à des photons issus des réactions nucléaires dans le patient lui-même, cette partie augmentant avec la profondeur atteinte. Avec le cyclotron MEDICYC (neutrons de 15 MeV), à 20 cm de profondeur, 15% de la dose était due aux photons induits par le patient lui-même.

Les centres actuels sont tous basés sur des cyclotrons accélérant soit des deutons (énergie maximum utilisée 50 MeV), soit des protons (énergie maximum utilisée 65 MeV) qui sont envoyés sur une cible en béryllium et produisent le spectre secondaire de neutrons. En France, le centre de neutronthérapie d'Orléans utilise depuis le début des années 1980 des neutrons rapides. Ceux-ci sont produits par l'impact sur une cible de Béryllium de protons

accélérés à 34 MeV par un cyclotron à énergie variable.

### 1.3.3 Les ions carbone $^{12}\text{C}$

Combinant les propriétés balistiques des protons (dépôt d'énergie sous forme de pic de Bragg, faible dispersion latérale) et les propriétés biologiques des neutrons (TEL élevé, effet oxygène réduit), les ions présentent un intérêt potentiel fort pour les traitements. L'utilisation des ions carbone dans le traitement des tumeurs repose sur ces deux avantages potentiels :

- un avantage balistique, permettant une précision d'irradiation égale à celle des protons. De plus, en raison de leur masse élevée, leur dispersion latérale est encore plus faible que celle des protons et peu dépendante de la profondeur de tissu. En revanche, le processus de fragmentation nucléaire peut donner lieu à une dispersion latérale de la dose et à une délocalisation en profondeur qui peut être limitante pour la protection des organes critiques situés en aval (figure 1.4). Cette propriété devra être intégrée dans les modèles de calcul de dosimétrie. Enfin, la possibilité d'obtenir un balayage dynamique de la tumeur par le faisceau (raster-scanning) accroît encore la précision topographique du traitement.
- une efficacité biologique plus élevée que les photons, permettant d'espérer surmonter certains mécanismes de radiorésistance des tumeurs. Les événements multiples créés simultanément dans les cellules biologiques sont à l'origine de la grande efficacité biologique des ions carbone. La région de valeurs d'EBR les plus élevées est localisée en fin de parcours de la particule, alors qu'un début de parcours, ce sont des dommages réparables de l'ADN qui dominent.

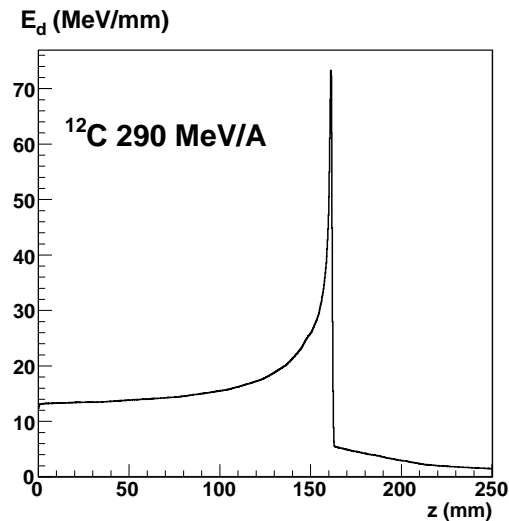


FIG. 1.4 – Variation de l'énergie déposée  $E_d$  en fonction de la profondeur pour un faisceau de  $^{12}\text{C}$  de 290 MeV/A dans l'eau.

## 1.4 Etat des lieux de l'hadronthérapie

Les protons et les ions carbone sont les deux ions de référence pour tous les projets en Europe comme pour les centres déjà existants. L'hadronthérapie nécessite la mise en oeuvre d'un accélérateur d'ions (synchrotron ou cyclotron) pour l'élaboration et le contrôle des faisceaux. Actuellement 28 centres d'hadronthérapie traitent des patients dans le monde et 14 centres sont en projet. Ces centres sont répertoriés par le "Particle Therapy Co-Operative Group (PTCOG)" et listés dans les tableaux 1.3 et 1.4. La protonthérapie se trouve à un stade plus avancé au niveau de la technologie, de la recherche clinique et de la clinique (environ 45000 patients traités) par rapport aux ions carbone (moins de 5000 patients traités).

En France, il y a deux centres de protonthérapie, l'un à Nice et l'autre à Orsay. Le centre de Nice utilise un cyclotron qui délivre des protons de 65 MeV et traite des lésions ophtalmiques. Le Centre de Protonthérapie d'Orsay a un synchrocyclotron qui produit des protons de 201 MeV pouvant être dégradés en protons de 73 MeV. Il traite des tumeurs ophtalmiques, de la base du crâne et du rachis cervical. Le projet ETOILE pour un site mixte proton-carbone est en cours de développement à Lyon. Toulouse réfléchit également à un projet. Enfin le projet ARCHADE à Caen vise à constituer un centre de ressources en hadronthérapie. Il permettra de développer les recherches dans le domaine de l'hadronthérapie et de fournir des services aux différents acteurs (centres cliniques en hadronthérapie, laboratoires de recherche et industriels du domaine). Ces services couvrent les aspects de développements technologiques, de recherche en radiobiologie, de conseil, d'assistance à maîtrise d'ouvrage, de formation et enseignement à l'aide d'une machine dédiée capable de délivrer des protons et des ions carbone.



Centre	Pays	Part. (*)	E Cli- nique max (MeV)	Dir. Fais- ceau (**)	Début traite- ment	Total pa- tients traités	Date du total
ITEP, Moscou	Russie	p	250	horiz.	1969	4024	Dec-07
St.Petersburg	Russie	p	1000	horiz.	1975	1327	Dec-07
PSI, Villigen	Suisse	p	72	horiz.	1984	4875	Dec-07
Dubna	Russie	p	200***	horiz.	1999	402	Dec-07
Uppsala	Suède	p	200	horiz.	1989	738	Dec-06
Clatterbridge	Angleterre	p	62	horiz.	1989	1701	Dec-07
Loma Linda, CA.	Etats-Unis	p	250	g + h	1990	11414	Nov-06
Nice	France	p	65	horiz.	1991	3129	Sep-06
Orsay	France	p	200	horiz.	1991	3766	Dec-06
iThemba Labs	Af. du sud	p	200	horiz.	1993	486	Dec-06
MPRI(2) IN.	Etats-Unis	p	200	horiz.	1993	220	Sep-06
UCSF CA.	Etats-Unis	p	60	horiz.	1994	920	Mar-07
HIMAC, Chiba	Japon	ion	800/A	h + v	1994	2867	Août-06
TRIUMF, Vancouver	Canada	p	72	horiz.	1995	130	Dec-07
PSI, Villigen	Suisse	p**	250*	gantry	1996	320	Dec-07
G.S.I. Darmstadt	Allemagne	ion**	430/A	horiz.	1997	316	Juil-06
HMI, Berlin	Allemagne	p	72	horiz.	1998	1014	Dec-07
NCC, Kashiwa	Japon	p	235	gantry	1998	462	Nov-06
HIBMC, Hyogo	Japon	p	230	gantry	2001	1658	Dec-07
HIBMC, Hyogo	Japon	ion	320	h + v	2002	271	Dec-07
PMRC(2),Tsukuba	Japon	p	250	gantry	2001	1188	Dec-07
NPTC,MGH Boston	Etats-Unis	p	235	g + h	2001	2710	Oct-07
INFN-LNS,Catane	Italie	p	60	horiz.	2002	151	Dec-07
Shizuoka	Japon	p	235	g + h	2003	410	Nov-06
Wakasa WERC,Tsuruga	Japon	p	200	h + v	2002	33	Août-06
WPTC, Zibo	Chine	p	230	g + h	2004	537	Dec-07
MD Anderson Cancer Center Houston,TX	Etats Unis	p	250	g + h	2006	114	Dec-06
FPTI, Jacksonville, FL	Etats-Unis	p	230	g + h	2006	15	Dec-06

(\*) ion : principalement  $^{12}\text{C}$

(\*\*) gantry = bras isocentrique / g + h = gantry + horizontal / h + v = horizontal + vertical

\* faisceau dégradé de 1996 à 2006 ; faisceau de protons de 250 MeV dédié depuis 2007

\*\* avec balayage actif (les autres sont par diffusion passive)

\*\*\* faisceau dégradé

TAB. 1.3 – Centres d'hadronthérapie en fonctionnement avec le nombre de patients traités (PTCOG janvier 2008)

Centre	Pays	Part.	E max (MeV) et type de machine	Dir. Faisceau (**)	Nbre salles	Début traitement planifié
RPTC, Munich*	Allemagne	p	250 SC cyclotron	4 gantries, with scanning, 1 horiz.	5	2007
PSI, Villigen*	Suisse	p	250 SC cyclotron	Additional gantry, 2D parallel scanning, 1 horiz.	3	2007/08
NCC, Seoul*	Corée	p	230 cyclotron	2 gantries 1 horiz.	3	2007
UPenn	Etats-Unis	p	230 cyclotron	4 gantries 1 horiz.	5	2009
Med-AUSTRON	Autriche	p, ion**	synchrotron	2 gantries 1-2 horiz.	3-4	2011 ?
Trento	Italie	p	cyclotron	1 gantry 1 horiz.	2	2010 ?
CNAO, Pavia*	Italie	p, ion**	430/A synchrotron	1 gantry ? 3 horiz. 1 vert	3-4	2009 ?
Heidelberg/GSI*, Darmstadt	Allemagne	p, ion	430/A synchrotron	1 gantry, raster scanning, 2 fixed beams	3	2007
iThemba Labs	Af. du sud	p	230 cyclotron	1 gantry 2 horiz.	3	2009 ?
RPTC, Koeln	Allemagne	p	250 SC cyclotron	4 gantries 1 horiz.	5	2011 ?
WPE, Essen*	Allemagne	p	230 cyclotron	3 gantries 1 horiz.	4	2009
CPO, Orsay	France	p	230 cyclotron	1 gantry, 4 fixed beams	3	2010 ?
PTC, Marburg*	Allemagne	p, ion **	430/A synchrotron	3 horiz. fixed beams, 1 45 degrees fixed beam	4	2010
Northern Illinois PT Res.Institute, W. Chicago, IL	Etats-Unis	p	250 accelerator	2-3 gantries, 1-2 horiz.	4	2011
ETOILE, Lyon	France	p, ion**	?	?	?	2012

(\*\*) gantry = bras isocentrique

\* en construction

\*\* ion : principalement  $^{12}\text{C}$ 

TAB. 1.4 – Centres d'hadronthérapie en projet (PTCOG janvier 2008).

## Chapitre 2

# Interactions des rayonnements avec la matière

Les rayonnements cèdent leur énergie, en totalité ou en partie, au milieu qu'ils traversent au cours d'interactions avec la matière. En conséquence la matière subit des modifications dues au passage des rayonnements. La matière rencontrée par les rayonnements est composée d'atomes, donc d'une part de noyaux, chargés positivement et lourds et d'autre part d'électrons, beaucoup plus nombreux, légers et chargés négativement.

Les rayonnements sont dits ionisants lorsque l'énergie qu'ils transportent est suffisante pour arracher un électron aux atomes du milieu rencontré les transformant ainsi en ions positifs. On désigne par énergie d'ionisation l'énergie minimale nécessaire pour détacher complètement un électron orbital des atomes ou des molécules du milieu irradié, ces derniers se trouvant primitivement à l'état fondamental. On considère les radiations ionisantes si leur énergie est supérieure à 12.4 eV. Ce seuil énergétique a été fixé à partir des valeurs des énergies d'ionisation des principaux atomes constituant la matière vivante (l'hydrogène, le carbone, l'azote et l'oxygène) [Blanc, 1997]. Les hadrons font partie des rayonnements ionisants. Les rayons X,  $\gamma$  et les neutrons ne sont pas des rayonnements directement ionisants, mais puisqu'ils induisent des rayonnement ionisants par les particules secondaires mises en mouvement lors de leurs interactions avec la matière, ils sont classés parmi les rayonnements ionisants.

Ce chapitre détaille les interactions de ces différents rayonnements ionisants avec la matière.

### 2.1 Les rayonnements électromagnétiques

Parmi les nombreux mécanismes d'interaction des rayonnements électromagnétiques avec la matière seuls trois d'entre eux jouent un rôle important : l'effet photoélectrique, la diffusion Compton et la production de paires. Tous ces processus conduisent à un transfert partiel ou quasiment complet de l'énergie du photon incident en énergie cinétique pour les électrons.

### 2.1.1 L'effet photoélectrique

Ce phénomène aboutit à l'absorption complète du photon incident. Lors de son interaction avec un électron de l'atome percuté, ce photon disparaît par transfert de la totalité de son énergie au milieu rencontré. Cette énergie sert d'une part à arracher l'électron frappé à son orbite et d'autre part à communiquer à cet électron une énergie cinétique qu'il cède au cours d'ionisations et d'excitations des atomes de la matière. La place laissée vacante est comblée par un électron de couche plus externe ou par un électron libre du milieu. Ce remplacement s'accompagne d'une libération d'énergie qui peut être soit émise sous la forme d'un photon dit photon de fluorescence, soit communiquée à un électron appelé électron Auger. L'effet Auger prédomine largement ( $\sim 90\%$ ) dans le cas d'atomes cibles légers (C, N, O).

L'effet photoélectrique intervient surtout dans les corps lourds (constitués d'éléments de numéro atomique  $Z$  élevé) traversés par des rayonnements d'énergie relativement faible (inférieure à 1 MeV). La distribution angulaire des photoélectrons varie avec l'énergie. Plus celle-ci est élevée et plus la direction d'émission de l'électron se rapproche de celle du photon incident. En revanche, aux très faibles énergies photoniques, l'électron a tendance à être émis perpendiculairement à la direction de propagation du photon.

### 2.1.2 L'effet Compton

L'effet Compton consiste en une transmission partielle de l'énergie du photon incident à un électron libre ou faiblement lié de la cible. Au cours de cette interaction qui peut être décrite comme une collision, l'électron dit Compton ou de recul acquiert une énergie cinétique. Le photon diffusé est émis selon une direction formant un angle  $\theta$  avec la direction incidente.  $\theta$  variant de 0 à  $180^\circ$ , le photon diffusé peut donc être renvoyé vers l'arrière. L'électron Compton est toujours projeté vers l'avant. Plus l'énergie transférée à l'électron percuté est grande, plus son angle est faible par rapport à la direction incidente. La fraction d'énergie transférée à l'électron est d'autant plus grande que l'énergie du photon incident est élevée.

L'effet Compton est prépondérant pour les matériaux de numéro atomique faible et des photons d'énergie comprise entre 0.1 MeV et quelques MeV.

### 2.1.3 La production de paires ou effet de matérialisation

Ce processus se produit pour des photons très énergétiques passant à proximité d'un noyau. Lorsqu'un photon pénètre dans le champ coulombien d'un noyau, champ d'autant plus intense que la valeur du numéro atomique est élevée, il se matérialise sous la forme d'une paire : un électron et un positon de même masse et de même énergie cinétique. La conservation de l'énergie implique une valeur seuil d'énergie du photon incident de 1.022 MeV pour la création de paires. L'électron reste libre ou se lie à un atome ou à un ion. Le positon, après avoir rencontré un électron négatif, forme un positonium. Ce dernier s'annihile en se transformant en 2 photons  $\gamma$  d'énergies égales à 511 keV. Une application directe de cet effet est la TEP (Tomographie par Emission de Positon). Cette technique repose sur la détection en coïncidence des photons d'annihilation dont les énergies sont égales à 511

keV.

Contrairement aux effets photoélectriques et Compton, la production de paires augmente avec l'énergie du photon incident et avec le carré du numéro atomique de l'élément absorbeur.

## 2.2 Les neutrons

Les neutrons ne sont pas chargés et ne peuvent donc pas interagir avec la matière par interaction coulombienne. Les neutrons peuvent ainsi traverser plusieurs centimètres de matière sans subir d'interaction.

Les neutrons interagissent principalement avec les noyaux de la cible. La probabilité des différents types d'interactions change en fonction de l'énergie des neutrons. On distingue deux catégories : les neutrons rapides et les neutrons lents selon que l'énergie du neutron soit supérieure ou inférieure à 0.5 eV.

A grandes énergies, contrairement aux rayonnements électromagnétiques, les radiations secondaires résultant de l'interaction des neutrons avec les noyaux sont presque toujours des ions. Ces particules sont produites par réactions nucléaires ou par le noyau de la cible lui-même qui recule (noyaux dits de recul). Les neutrons rapides perdent initialement leur énergie par diffusion élastique ou inélastique avec d'autres noyaux. La diffusion conduit à une modification de la trajectoire et à une variation de l'énergie de la particule incidente. La diffusion est élastique lorsque l'énergie cinétique perdue par le neutron se trouve emportée en totalité sous forme cinétique par le noyau percuté. La diffusion est inélastique si une partie de l'énergie du neutron incident sert à exciter le noyau. On obtient alors la réaction nucléaire  $(n, \gamma n')$ . Dans ce cas, le neutron est réémis par le noyau excité avec une énergie plus faible que dans le cas d'un choc élastique. La désexcitation du noyau se fait par émission  $\gamma$ .

Lorsque le neutron est suffisamment ralenti (neutron lent), le processus d'interaction principal est sa capture par le noyau. Plusieurs réactions sont possibles. Dans la plupart des matériaux, la réaction la plus probable est la réaction  $(n, \gamma)$  ou capture radiative. Les réactions  $(n, \alpha)$ ,  $(n, p)$  et  $(n, \text{fission})$  produisent un rayonnement secondaire de particules chargées. Les collisions élastiques successives des neutrons les amènent à l'équilibre thermique. Leur énergie cinétique est alors égale à  $\frac{3}{2}kT$  (avec  $k$  constante de Boltzman et  $T$  la température du milieu ambiant), soit 0.042 eV à température ambiante.

## 2.3 Les particules chargées

### 2.3.1 Les électrons

La perte d'énergie des électrons par unité de longueur de matière traversée ( $dE/dx$ ) se produit par deux mécanismes très différents selon l'énergie des électrons (figure 2.1). Ce processus s'opère essentiellement par ionisation et excitation des atomes du milieu irradié pour les électrons de faible énergie ( $< 10$  MeV), lors d'interactions coulombiennes identiques à celles des ions lourds. Dans le cas d'électrons d'énergie très élevée, il s'effectue principalement par émission de radiations électromagnétiques (Bremsstrahlung). Le

rapport des pouvoirs d'arrêt est tel que :

$$\left(\frac{dE}{dx}\right)_{rad} / \left(\frac{dE}{dx}\right)_{el} = \frac{E_{(MeV)} Z}{700}$$

avec  $E$  l'énergie des électrons et  $Z$  le numéro atomique du milieu.

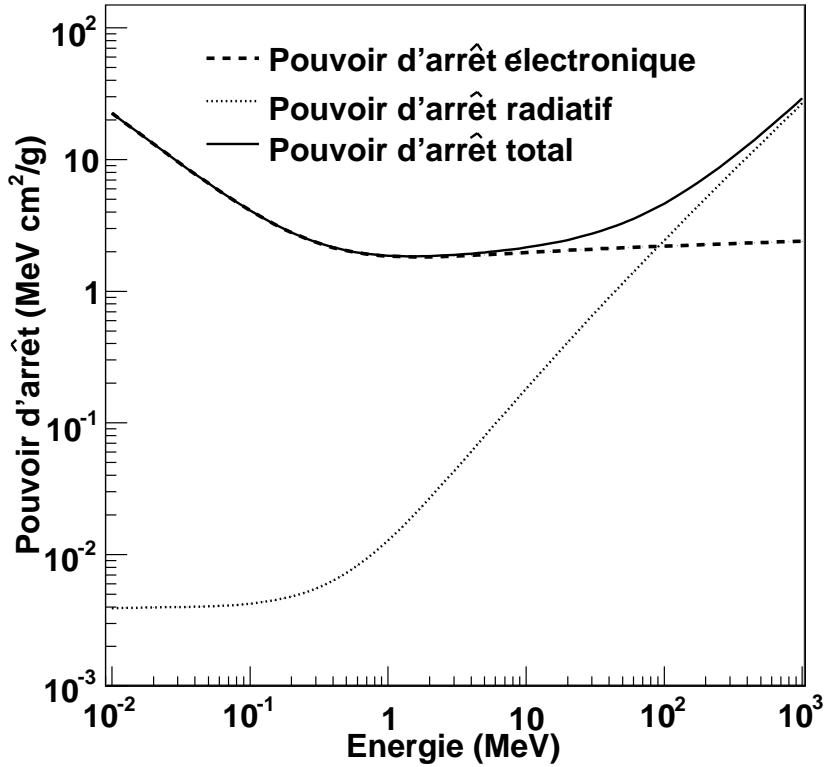


FIG. 2.1 — Perte d'énergie des électrons dans l'eau par unité de longueur de matière traversée : par ionisation et excitation (tirets), par rayonnement de freinage (pointillés) et totale (trait plein).

### 2.3.1.1 Pouvoir d'arrêt électronique par ionisation et excitation

Pour des électrons d'énergie inférieure à 10 MeV, la perte d'énergie est due principalement aux ionisations et excitations. L'électron entre en collision avec les atomes et peut diffuser élastiquement (faible perte d'énergie), ioniser l'atome en lui arrachant un ou plusieurs électrons ou exciter l'atome.

L'excitation consiste en la modification de la configuration électronique de l'atome cible. Cette modification s'effectue lors du passage d'un électron d'un niveau énergétique stable vers un niveau d'énergie supérieur. La quantité d'énergie nécessaire à cette transition est cédée par l'électron incident au cours de la collision. La transition électronique rend l'atome cible instable et deux voies de désexcitation sont possibles, identiques à celles présentées

lors de l'effet photoélectrique (cf §2.1.1) : la transition radiative (photon de fluorescence) et la transition Auger. L'importance relative des deux modes de désexcitation va dépendre de la couche électronique à partir de laquelle l'électron a été excité. Si l'électron a été excité à partir d'une couche interne (électron fortement lié), alors l'émission Auger est possible. Si l'électron excité est un électron de valence (très peu lié) alors la seule voie de désexcitation est radiative.

L'ionisation peut être considérée comme une excitation au cours de laquelle l'énergie transférée à l'électron est telle qu'il passe de son état lié au continuum. Ce processus donne lieu à la production d'électrons secondaires appelés électrons  $\delta$ .

Le choc entre électrons se traduit par une déviation importante de la direction initiale de la particule incidente. Le parcours des électrons dans la matière suit une ligne brisée dont chaque angulation correspond à une ionisation. Au fur et à mesure que la vitesse des électrons incidents diminue, leur probabilité d'interaction avec les électrons du milieu irradié augmente et la sinuosité de leur trajectoire s'accroît. Les électrons incidents finissent par être arrêtés lorsque leur énergie a suffisamment diminué pour atteindre le niveau de celle de tous les électrons présents dans le milieu irradié.

### 2.3.1.2 Pouvoir d'arrêt radiatif (Bremsstrahlung)

Selon les lois de l'électromagnétisme classique, toute particule chargée soumise à une accélération émet un rayonnement électromagnétique. Ceci correspond pour elle à une perte d'énergie et entraîne en fait son ralentissement. Ce phénomène appelé rayonnement de freinage (Bremsstrahlung) affecte les électrons de grande énergie cinétique lorsque ceux-ci passent au voisinage du noyau d'un atome. Ces électrons subissent, sous l'effet du champ coulombien du noyau auquel ils sont soumis, une brusque variation de leur vitesse et une déviation notable de leur trajectoire. Ils émettent alors un rayonnement électromagnétique. La contribution relative du rayonnement de freinage au ralentissement (dans le cas d'un matériau ralentisseur léger) est de l'ordre de 0.3% pour des énergies de 1 MeV et atteint 3% pour des énergies de 10 MeV.

## 2.3.2 Les protons

En protonthérapie, la majeure partie de l'énergie déposée dans le milieu est due aux collisions inélastiques avec les électrons. Au cours de la collision, une partie de l'énergie cinétique, cédée par le projectile, se redistribue sur un ou plusieurs électrons de la cible, entraînant l'ionisation ou l'excitation de l'atome cible. En plus de ces collisions inélastiques électroniques, le proton peut subir des collisions élastiques et inélastiques avec les noyaux des atomes du milieu traversé. Les principaux processus responsables de la perte d'énergie d'un proton dans la matière dépendent essentiellement de la vitesse de ce dernier.

### 2.3.2.1 Les collisions élastiques avec les noyaux

Les collisions élastiques avec les noyaux sont dominantes pour les projectiles à basses vitesses ( $< 1$  MeV). Il s'agit de chocs entre la particule projectile et les noyaux des atomes

cibles. L'énergie interne des partenaires reste invariante pendant et après la collision. L'énergie cinétique totale est conservée au cours de la collision. Le transfert d'énergie s'effectue par échange de quantité de mouvement du projectile vers la cible. Ainsi lorsqu'une particule chargée passe à proximité d'un noyau, elle va lui céder une partie de son énergie et être sensiblement déviée de sa trajectoire. La particule est repoussée par le champ coulombien du noyau. L'énergie de recul reçue par le noyau est généralement suffisamment faible pour pouvoir être négligée. En général, si les collisions élastiques contribuent faiblement à la perte d'énergie totale d'une particule chargée dans la matière, c'est l'effet cumulatif de ce phénomène qui va provoquer la déviation des particules. Ce phénomène est connu sous l'appellation diffusion coulombienne multiple.

### 2.3.2.2 Les collisions inélastiques avec les noyaux

Les collisions inélastiques avec le noyau apparaissent pour les protons de hautes énergies. Le rayonnement photonique généré (Bremsstrahlung ou rayonnement de freinage) est proportionnel à l'accélération au carré et inversement proportionnelle à la masse de la particule au carré. Dans le cadre des énergies employées en protonthérapie, ce rayonnement de freinage est négligeable ( $4.10^6$  fois plus faible que pour les électrons de même énergie). Dans le cas d'une capture du proton par le noyau, les réactions nucléaires possibles sont de type (p,n) et (p,d) et deviennent plus complexes à mesure que l'énergie du proton incident augmente. La particule incidente va interagir avec le noyau et provoquer l'éjection de particules de la structure du noyau. Ce phénomène est appelé cascade hadronique. Au delà de quelques centaines de MeV, les réactions nucléaires deviennent importantes, conduisant à la disparition de la particule incidente. La diminution de la fluence protonique en fonction de l'énergie du faisceau de protons a donc une conséquence certaine sur le dépôt de dose dans le milieu.

L'effet des processus nucléaires sur l'énergie déposée par un faisceau de proton de 135 MeV est visualisée sur la figure 2.2. Les interactions nucléaires n'induisent pas d'effet significatif sur la valeur de l'énergie déposée en amont du pic. Par contre, au pic de Bragg, l'énergie déposée varie de 15% selon la prise en compte ou non des interactions nucléaires.

### 2.3.3 Les ions lourds ( $^{12}\text{C}$ )

Comme pour les protons, les interactions avec les électrons atomiques sont prédominantes. Elles s'accompagnent chaque fois d'un transfert d'énergie. Alors qu'il suffit d'un nombre limité de processus élémentaires pour éliminer un photon, il faut, pour ralentir les ions lourds, un très grand nombre d'interactions avec les électrons des atomes rencontrés. Les interactions avec les électrons communiquent à ces derniers une énergie maximale faible en regard de celle qui anime l'ion lourd. Si l'énergie qui lui est communiquée est importante pour l'électron (il est alors éjecté avec une vitesse double de celle de la particule incidente), elle est trop faible pour dévier de façon importante l'ion lourd incident : sa trajectoire est donc sensiblement rectiligne. Seules les interactions éventuelles en fin de parcours avec des noyaux peuvent entraîner de brusques changements de direction.

Si l'ion incident possède des électrons, sa configuration électronique peut également être



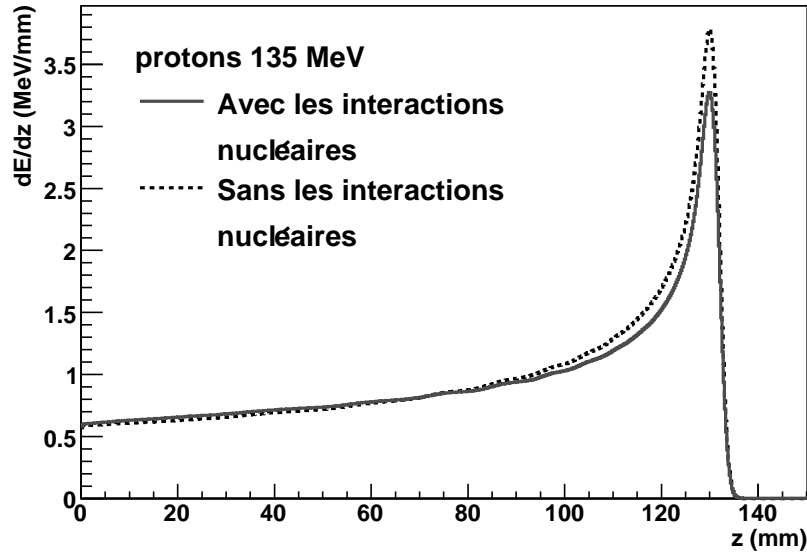


FIG. 2.2 – *Effet des processus nucléaires sur l'énergie déposée par un faisceau de protons de 135 MeV dans l'eau.*

modifiée au cours de la collision. Pour les  $^{12}\text{C}$ , le phénomène d'échange de charge joue en fin de parcours à quelques 10 MeV/A, sinon il reste totalement épluché dans la matière dense. La nature des modifications des structures électroniques des deux partenaires de la collision (gain d'énergie interne, gain ou perte d'un ou plusieurs électrons ...) dépend des processus fondamentaux mis en jeu lors des collisions inélastiques. Aux processus d'ionisation et d'excitation s'ajoute le processus de capture électronique. La capture correspond au transfert d'un ou plusieurs électrons de la cible vers le projectile. L'électron passe d'un état initial lié à la cible à un état final lié au projectile. Suite à ce mécanisme de capture électronique, l'atome de la cible se trouve ionisé puisqu'il a perdu un ou plusieurs électrons. Le retour vers le niveau fondamental de l'atome cible nécessite une succession de plusieurs processus de recombinaison et désexcitation.

Les interactions nucléaires, de probabilité nettement plus faibles, conduisent soit à des réactions nucléaires (fragmentation), soit à de la diffusion. L'effet des processus nucléaires sur l'énergie déposée par un faisceau de  $^{12}\text{C}$  de 290 MeV/A est visualisée sur la figure 2.3. Les réactions nucléaires de fragmentation surviennent au cours de la collision d'une particule du faisceau avec un noyau du milieu. Elles résultent d'interactions nucléaires inélastiques avec le noyau. Pour les ions lourds, à la fragmentation du noyau cible (cascade hadronique), s'ajoute celle du projectile. Pour les ions  $^{12}\text{C}$ , le processus de fragmentation va répartir l'énergie du projectile incident sur des fragments plus légers (protons et autres ions légers) et engendrer des dépôts de dose au delà du pic de Bragg des ions  $^{12}\text{C}$  (queue de fragmentation) (figure 2.3). Si les interactions nucléaires ne sont pas prises en compte, l'énergie déposée est surestimée d'un facteur 2 au niveau du pic de Bragg et la queue de fragmentation disparaît.

Certains de ces fragments qui possèdent un excédent de protons vont se désintégrer en émettant des positons. Ces fragments émetteurs de positons peuvent permettre un contrôle in-situ de la dose déposée à l'aide d'une Tomographie par Emission de Positons (TEP).

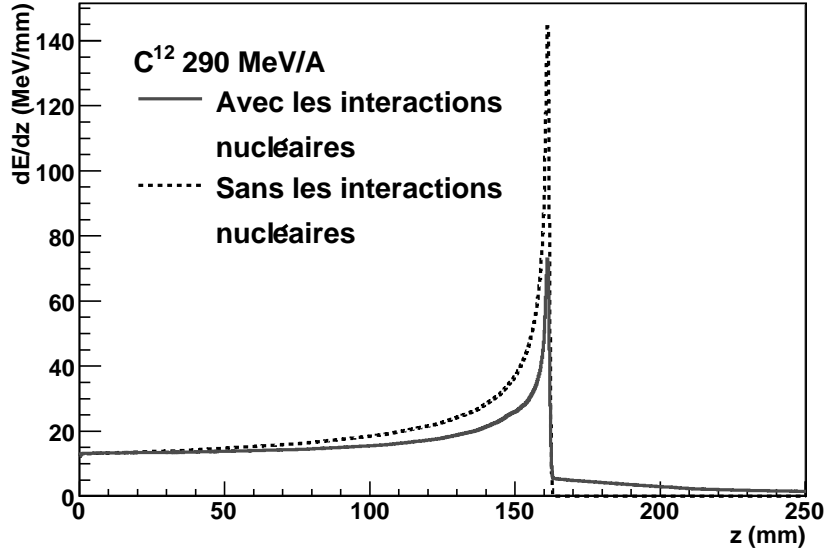


FIG. 2.3 – Effet des processus nucléaires sur l'énergie déposée par un faisceau de  $^{12}C$  de 290 MeV/A dans l'eau.

## 2.4 Conclusion

Deux mécanismes gouvernent la forme des courbes de pertes d'énergies des ions dans les tissus : les processus électromagnétiques et les interactions nucléaires. Les processus électromagnétiques déterminent la forme de la courbe en amont du pic de Bragg ainsi que la position du pic. La valeur de l'énergie maximale déposée au niveau du pic de Bragg est influencée par la diffusion des particules et les interactions nucléaires qui peuvent dépendre fortement de la composition chimique des tissus. Pour les ions  $^{12}C$ , la fragmentation engendre des dépôts de dose au delà du pic de Bragg.

## Chapitre 3

# Calcul de dose en hadronthérapie

En hadronthérapie comme en radiothérapie, il est indispensable d'avoir une connaissance précise de la dose délivrée dans le volume cible et dans les organes critiques avoisinants ( $\leq \pm 2.5\%$ ). Le pic de Bragg permet de délivrer un maximum de dose à une profondeur très précise, qui dépend de l'énergie de la particule et du milieu traversé, tout en gardant une chute de dose très rapide. Le calcul de la distribution de dose doit donc tenir compte à la fois des caractéristiques du faisceau et de l'anatomie du patient.

Pour les ions  $^{12}\text{C}$ , le système de planification de traitement (TPS, Treatment Planning System) doit garantir que le pic de Bragg, correspondant à la région où la dose est la plus élevée, soit strictement confiné dans le volume cible. Les données anatomiques du patient et les caractéristiques de l'appareil de traitement sont incluses dans le TPS et utilisées pour calculer une distribution de dose à l'aide d'algorithmes. La dose physique calculée doit être corrigée de l'efficacité biologique. Cette correction n'est pas abordée dans cette thèse.

Les distributions de dose sont fortement influencées par les hétérogénéités. De ce fait, les calculs de dose doivent être corrigés des hétérogénéités dans les planifications de traitement en photonthérapie. Une approche simplificatrice de correction a été proposée en 1974 par Milan et Bentley [Milan & Bentley, 1974]. En protonthérapie, de nombreuses mesures expérimentales et des simulations Monte-Carlo effectuées par plusieurs équipes au cours des années [Urie *et al.*, 1986], [Sisterson *et al.*, 1989] ont fourni des informations sur les effets devant être inclus dans un algorithme de calcul de dose raisonnablement précis. Ce sont principalement les effets dus aux hétérogénéités du patient mais également ceux dus aux modificateurs de faisceaux en amont du patient et à l'air présent entre les accessoires et le patient (air-gap).

Ce chapitre décrit le principe des algorithmes de calcul de dose "ray-tracing" et "pencil beam". Ces modèles dits analytiques permettent de calculer une distribution de dose s'approchant de la distribution réelle, qui ne peut être obtenue que par des simulations Monte-Carlo. La détermination des hétérogénéités pour l'hadronthérapie, via les nombres scanner ou CT, est également exposée.

### 3.1 Les algorithmes de calcul de dose

Pour l'hadronthérapie, le premier système informatisé de planification de traitement basé sur des images tomographiques a été développé par Chen et al. (Lawrence Berkeley National Laboratory) [Chen *et al.*, 1979]. L'algorithme de transport du faisceau principal est basé sur les différences de parcours selon les tissus et les hétérogénéités. Les longueurs équivalentes eau sont calculées pour chaque pixel à partir des données scanner. La longueur équivalente eau est définie comme l'épaisseur d'eau donnant lieu à la même perte d'énergie que l'épaisseur de tissu. La notion d'équivalence eau est détaillée dans le chapitre 6. Le parcours résiduel du faisceau après traversée du pixel est obtenu par soustraction de sa longueur équivalente eau. La dose déposée dans chaque pixel est calculée à l'aide d'une table reliant le parcours résiduel à la dose sur l'axe du faisceau. Cet algorithme de calcul de dose ne prend pas en compte les effets de la diffusion coulombienne multiple.

De nos jours, les algorithmes de calcul de dose utilisés en routine clinique en hadronthérapie sont de deux types :

- des modèles de faisceaux larges "broad-beam", basés sur des techniques de "ray-tracing" qui utilise des courbes de rendement en profondeur mesurées ou calculées dans l'eau.
- l'algorithme "pencil beam" qui calcule la dose en un point par addition de faisceaux élémentaires.

Ces algorithmes de calcul de dose rapides mais simples sont couramment utilisés en routine clinique contrairement aux techniques de Monte-Carlo plus précises mais plus consommatrices de temps. Les précisions requises pour la radiothérapie sont de l'ordre de 2% sur la dose déposée et de 2 mm sur la localisation de la dose déposée. Le parcours fini des particules chargées peut entraîner la non-irradiation partielle du volume dans le cas d'une incidence unique. De ce fait, les précisions requises pour l'hadronthérapie seront plus grandes. Il est donc nécessaire d'atteindre cette précision tout en conservant un temps de calcul compatible avec une approche d'optimisation itérative.

#### 3.1.1 Ray-tracing

La plupart des modèles de calcul de dose utilisés en protonthérapie sont basés sur la méthode "ray-tracing". La dose en un point P est obtenue par interpolation linéaire à partir de la profondeur équivalente eau traversée (calculée à l'aide des informations tomodesitométriques). Elle est extraite de distributions de dose mesurées dans un fantôme d'eau. Les algorithmes "ray-tracing" ne modélisent pas complètement les perturbations de dose induites par des régions avec des hétérogénéités complexes. Ils négligent également les effets de diffusion apparaissant en présence d'irrégularités du contour du patient et ne prennent pas non plus en compte correctement l'effet d'étalement de la pénombre des modificateurs de faisceau en amont du patient (collimateur et compensateur). À défaut de pouvoir reproduire les effets de la diffusion à l'intérieur du patient pour toute géométrie d'irradiation, plusieurs groupes ont doté leurs algorithmes "ray-tracing" de modules traitant les phénomènes de diffusion, c'est à dire la pénombre latérale en bordure de faisceau. Ces modèles souvent appelés "broad-beam" ont été traités sous différentes approches théoriques ou empiriques.

Lee et al. multiplient la dose obtenue par interpolation de la courbe de rendement en profondeur avec une fonction décrivant le profil de dose au voisinage du bord du collimateur [Lee *et al.*, 1993]. Cette fonction profil est évaluée à chaque profondeur dans le patient à l'aide d'une formule décrivant la diffusion des protons dans le milieu.

Hong et al. ont eu recours à un facteur de transmission pour caractériser la pénombre en bordure de faisceau [Hong *et al.*, 1996]. Ce facteur tient compte de la diffusion liée à la présence de modificateurs de faisceau en amont du patient et de celle dans le patient. Ces deux méthodes se trouvent limitées par le fait qu'elles sont unidimensionnelles et ne tiennent pas forcément compte de la forme bidimensionnelle du champ.

Le modèle employé par Belshi et Oozeer pour l'algorithme de type "ray-tracing" utilisé au Centre de Protonthérapie d'Orsay utilise une modélisation semi-empirique de la pénombre latérale [Oozeer *et al.*, 1997]. Celle-ci est basée sur un découpage sectoriel du champ d'irradiation et permet de calculer la pénombre dans le patient en tenant compte à la fois de la profondeur traversée dans le patient et de la présence du compensateur. A partir d'une formule empirique dont les paramètres ont été obtenus expérimentalement par Oozeer et al., la valeur de pénombre est calculée en fonction de la profondeur et de la distance du point de calcul à chaque segment du bord du champ.

Les techniques de ray-tracing sont suffisamment précises si la région d'intérêt contient seulement quelques hétérogénéités de géométrie simple. Cependant en raison du manque de prise en compte des phénomènes de diffusion latérale dans le patient, cet algorithme se révèle insuffisant pour traiter des cas cliniques présentant des hétérogénéités ou des volumes cibles de forme très irrégulières. En cas de géométries multiples et complexes, les données d'Urie et al. [Urie *et al.*, 1986] indiquent que le calcul par ray-tracing peut conduire à des résultats erronés.

### 3.1.2 Pencil-beam

Le modèle de décomposition en mini-faisceau élémentaires ou "pencil beam" est basé sur le concept d'un mini faisceau de rayon proche de zéro dont le profil élémentaire suit une forme gaussienne [Hong *et al.*, 1996].

Le mini-faisceau s'élargit à mesure que son parcours augmente en profondeur. La distribution de dose en faisceau large est obtenue par superposition des faisceaux élémentaires.

Il existe différentes implémentations possibles de l'algorithme. Dans la plupart des modèles, la distribution de dose du pencil beam est séparée en un terme sur l'axe central et un terme hors axe. Le terme sur l'axe de la distribution de dose "pencil beam" peut être déterminé analytiquement, par simulations Monte-Carlo, par itérations sur les tableaux des pouvoirs d'arrêt de l'ICRU 49 [ICRU49, 1993] ou tout simplement expérimentalement. Dans ce dernier cas, le terme sur l'axe est issu du rendement en profondeur d'un faisceau large mesuré sur l'axe, dans un fantôme d'eau, à une profondeur effective et corrigé de l'inverse du carré de la distance. La distribution radiale est plus complexe à formuler analytiquement puisqu'elle doit transcrire simplement les phénomènes de diffusion multiple coulombienne.

Dans le cas de l'algorithme appelé "differential pencil beam" développé par Petti et al., la dose en un point donné est calculée par addition des contributions de faisceaux élémentaires "pencil beams" de protons [Petti, 1992]. La distribution radiale de dose délivrée par un faisceau élémentaire est calculée à l'aide des simulations Monte-Carlo.

Sans avoir recours à des simulations Monte-Carlo, il est possible de représenter des "pencil beams" simplement à partir de formules résultant d'approximations plus ou moins réalistes des équations de base pour la diffusion des protons. La dépendance hors axe de la distribution de dose "pencil beam" est alors décrite par une distribution gaussienne de déviation standard obtenue par addition quadratique des contributions de la diffusion coulombienne multiple de chaque modificateur de faisceau et du patient. Quelques groupes sont parvenus à implémenter la théorie lourde de Molière, mais c'est le formalisme de Highland (alternative plus simple et efficace à la théorie complète de Molière), qui reste le plus employé [Highland, 1975].

Petti a montré qu'un algorithme de calcul de dose "pencil-beam" qui modélise l'effet de la diffusion coulombienne multiple due aux hétérogénéités dans le patient est plus précis mais plus lent qu'un modèle "ray-tracing". Toutefois, l'algorithme "differential pencil beam" ne tient pas compte de la position de l'hétérogénéité ce qui tend à surestimer les effets de la diffusion multiple.

Afin de prédire avec précision la propagation des faisceaux de protons aussi bien latéralement qu'en profondeur dans un milieu hétérogène, Szymanowski et al. ont défini un algorithme "pencil-beam" étalonné en deux dimensions [Szymanowski & Oelfke, 2002]. A la correction d'équivalence eau sur l'axe du faisceau s'ajoute un facteur d'étalonnage agissant sur la distribution hors axe.

### 3.1.3 Monte-Carlo

Les codes de simulation Monte-Carlo offrent par principe une description plus juste du dépôt de dose dans les milieux. En effet, le transport de chaque particule est simulé de façon aléatoire à l'aide des équations de base de perte d'énergie, de diffusion par les noyaux ou les électrons et des réactions nucléaires. Ces codes sont pour la plupart originellement conçus pour l'étude de la détection des particules en physique des hautes énergies. Certains groupes les ont adaptés pour l'application à la dosimétrie médicale, d'autres ont entrepris de développer leur propre code. La principale difficulté inhérente à l'application des codes Monte-Carlo est de pouvoir reproduire informatiquement de façon fidèle la ligne optique du faisceau de particules et leur espace de phase, c'est-à-dire la distribution spatiale de l'impulsion des particules. La simulation des interactions nécessite également la connaissance des masses volumiques et des compositions élémentaires des tissus. La géométrie du patient fournie par le scanner doit être incluse dans le code et les nombres CT corrélés à la composition élémentaire des tissus. La simulation requiert également des modèles ou des données nucléaires conformes aux mesures expérimentales.

Une dernière limitation évidente des codes de calcul par simulation Monte-Carlo est le temps de calcul qui est beaucoup plus grand qu'avec les algorithmes dits "analytiques".

Plusieurs codes de simulation Monte-Carlo ont été testés pour le calcul de dose en protonthérapie comme VMCpro [Fippel & Soukup, 2004], FLUKA [Sommerer *et al.*, 2006] ou GEANT4 [Jiang & Paganetti, 2004], [Paganetti *et al.*, 2004]. Les codes SHIELD-HIT [Gu-

dowska *et al.*, 2004] et PHITS [Niita *et al.*, 2006] ont été modifiés récemment afin de simuler le transport de faisceaux d'ions thérapeutiques dans la matière. Il existe également des interfaces permettant une utilisation plus simple des codes comme par exemple ThIS (Therapeutic Irradiation Simulator) ou GATE (GEANT4 Application for Emission Tomography), basées sur GEANT4.

## 3.2 Détermination des hétérogénéités : les nombres CT

Pour tirer le meilleur avantage de l'hadronthérapie par faisceaux d'ions, il est nécessaire de minimiser toute exposition de dose non désirée des tissus sains au niveau de la planification de traitement. Dans ce but, la nature des différents tissus traversés par le faisceau doit être précisément identifiée sur les images tomographiques du corps du patient. Les données anatomiques quantitatives ainsi obtenues sont utilisées par le système de planification (TPS, Treatment planning System) pour la prise en compte des hétérogénéités et la détermination précise de la position du pic de Bragg.

Le parcours des ions (et par conséquent la position du pic de Bragg) est contrôlé par l'énergie initiale des ions et par leur pouvoir d'arrêt dans les tissus le long de la trajectoire du faisceau. Afin de déterminer la perte d'énergie des particules traversant le patient, il faudrait idéalement mesurer une distribution 3D des pouvoirs d'arrêt directement avec une tomographie d'ions. Des travaux expérimentaux sur la radiographie protonique ont été effectués mais cette technique, spécifique aux protons, n'est pas encore disponible en routine (Annexe E). A la place, la tomodensitométrie conventionnelle (ou scanner à rayons X) est largement répandue pour l'acquisition d'images d'atténuation de photons. Le scanner permet une localisation exacte des hétérogénéités tout en fournissant une information sur la capacité d'atténuation des tissus.

Un des problèmes de l'utilisation des images tomographiques par rayons X en hadronthérapie est la différence des processus d'interaction entre les photons et les hadrons. En effet, les images acquises avec un scanner X représentent la distribution des coefficients d'atténuation linéiques des photons, visualisée par les nombres CT (ou unité Hounsfield). Cette information doit donc être convertie en pouvoir d'arrêt des ions à l'aide d'une courbe de calibration avant d'être utilisée par le système de planification de traitement. Une deuxième source d'erreur réside dans les incertitudes sur l'acquisition des nombres CT, incertitudes qui peuvent être réduites par l'utilisation d'un scanner à rayons X double énergie (Annexe E).

### 3.2.1 Les nombres CT

Les images acquises avec un scanner X représentent la distribution des coefficients d'atténuation linéiques des photons, visualisée par les nombres CT :

$$CT = \left( \frac{\mu_m - \mu_{eau}}{\mu_{eau}} \right) \times 1000 \quad (3.1)$$

où  $\mu_m$  est le coefficient linéaire d'atténuation du matériau et  $\mu_{eau}$  celui de l'eau. Cette relation conduit à une échelle standardisée (échelle HOUNSFIELD ou H) utilisée sur tous

les scanners. Elle repose sur deux valeurs particulières : -1000H pour l'air et 0H pour l'eau. En pratique elle s'étend au delà de +1000 pour l'os dense. Les tissus adipeux sont compris entre -100H et 0H, les tissus mous (organes et muscles) entre 0H et 100H et les tissus osseux ont des nombres CT supérieurs à 100H.

Dans les tissus, l'atténuation d'un faisceau de photons d'énergie supérieure à 1 MeV est principalement due à la diffusion (élastique et inélastique). Pour un mélange d'éléments, le coefficient d'atténuation total est obtenu à l'aide de la formule de Jackson et Hawkes [Jackson & Hawkes, 1981] utilisant la paramétrisation des sections efficaces donnée par Rutherford et al [Rutherford *et al.*, 1976] :

$$\mu = \rho N_g(Z, A) \left\{ K^{ph} Z_1^{3.62} + K^{el} Z_2^{1.86} + K^{KN} \right\} \quad (3.2)$$

avec  $\rho$  la masse volumique,  $N_g$  le nombre d'électrons par unité de masse,  $K^{ph}$  et  $K^{el}$  les coefficients caractérisant les sections efficaces photoélectriques et de diffusion élastique et  $K^{KN}$  caractérisant la section efficace de Klein-Nishina. Ces coefficients sont proportionnels à la moyenne des sections efficaces des différents processus sur la gamme en énergie du scanner.  $N_g$  est donné par :

$$N_g = \sum_i N_g^i = N_A \sum_i \frac{\omega_i Z_i}{A_i} \quad (3.3)$$

avec  $N_A$  nombre d'Avogadro,  $Z_i$  le numéro atomique,  $A_i$  le nombre de masse de l'élément  $i$  et  $\omega_i$  sa proportion dans le tissu.

$$Z_1 = \left[ \sum_i \lambda_i Z_i^{3.62} \right]^{1/3.62} \quad (3.4)$$

$$Z_2 = \left[ \sum_i \lambda_i Z_i^{1.86} \right]^{1/1.86} \quad (3.5)$$

et  $\lambda_i = N_g^i / N_g$ .

Les coefficients  $K^{ph}$ ,  $K^{el}$  et  $K^{KN}$  sont spécifiques au scanner utilisé. Ils sont définis à l'aide de fantômes équivalents tissus de composition chimique connue. Ces fantômes sont scannés afin de déterminer leur nombre CT. Un ajustement par régression linéaire de la courbe nombres CT calculés en fonction des nombres CT mesurés permet de déterminer, pour le scanner utilisé, les coefficients  $K^{ph}$ ,  $K^{coh}$  et  $K^{KN}$ .

Dans la suite de l'étude, deux séries de coefficients vont être utilisées. La première série a été calculée par Schneider W et al. pour le scanner Siemens Somaton Plus 4 et sera notée nombre CT [Schneider *et al.*, 2000]. Pour cette série,  $K^{ph}/K^{KN} = 1.24 \times 10^{-3}$  et  $K^{el}/K^{KN} = 3.06 \times 10^{-5}$ . La deuxième série correspond au scanner GE 9000 utilisé par Schneider U et al. et sera notée nombre CT2 [Schneider *et al.*, 1996]. Les coefficients  $K^{ph}$ ,  $K^{el}$  et  $K^{KN}$  spécifiques à ce scanner sont respectivement égaux à  $1.227 \times 10^{-5}$ ,  $4.285 \times 10^{-4}$  et 0.5. L'équation 3.2 peut alors être utilisée dans les chapitres suivants pour calculer les nombres CT de tissus de compositions élémentaires connues.



Une autre méthode de calcul des nombres CT a été proposée par Mustafa et Jakson [Mustafa & Jackson, 1983]. Cette méthode nécessite la connaissance de deux paramètres : le spectre en énergie du scanner et le coefficient linéique d'atténuation du tissu en fonction de l'énergie. Elle sera évoquée dans le chapitre 7.

### 3.2.2 Incertitudes sur l'acquisition des nombres CT

La principale cause des incertitudes sur l'acquisition des nombres CT est le phénomène de durcissement de faisceau. Les mesures des nombres CT dépendent fortement du spectre énergétique des photons au point de mesure. Le spectre est donné par les propriétés du scanner (tension du tube, filtre) et par les matériaux traversés par le faisceau de photons avant le point d'intérêt. Le durcissement du faisceau est dû à la plus forte probabilité d'absorption des photons de basse énergie lors de l'entrée du faisceau dans le fantôme (du fait de leur plus forte section efficace pour l'effet photoélectrique). Une correction de cet effet est appliquée lors du calcul des nombres CT par le scanner mais elle n'est valable que pour une situation standard (fantôme cylindrique). La variation des nombres CT obtenus dans un fantôme d'eau peut atteindre 20 unités Hounsfield en fonction de la taille du fantôme. Une variation de 5% dans la mesure des nombres CT d'un matériau équivalent os et de 1% pour les tissus mous a été rapportée selon l'utilisation d'un fantôme de diamètre 15 cm ou 30 cm [Schaffner & Pedroni, 1998, Szymanowski & Oelfke, 2003].

L'acquisition des nombres CT dépend aussi de la position de l'échantillon dans le fantôme. De plus, l'uniformité de réponse des scanners fluctue entre  $\pm 5H$  et  $\pm 10H$ . Ainsi, la mesure des nombres CT d'un matériau homogène varie entre 1% et 2% selon la position de l'échantillon dans le fantôme. Une différence de 3% en fonction de la position d'un objet-test osseux dans un fantôme simulant le corps humain a été mesurée par Chen et al. [Chen *et al.*, 1979]. Des résultats similaires ont été rapportés par Moyers et al. [Schneider *et al.*, 1996]. Les mesures peuvent varier d'un jour sur l'autre du même ordre de grandeur.

Les variations de mesures des nombres CT selon les scanners ont été rapportées dans la littérature par de nombreux auteurs. Ces variations peuvent être évitées en déterminant une courbe de calibration pour chaque scanner. Afin de garantir le même spectre de photons pour tous les échantillons, il est également recommandé de scanner les échantillons individuellement au centre du fantôme. L'incertitude "admise" dans la mesure du nombre CT pour l'air est de  $(-1000 \pm 3H)$  et pour l'eau  $(0 \pm 2H)$  [Szymanowski & Oelfke, 2003].

L'utilisation de produits de contraste entraîne une augmentation des nombres CT et peut causer des erreurs dans la détermination du parcours des particules. L'erreur maximale du déplacement du parcours d'un faisceau de  $^{12}C$  d'énergie initiale 250 MeV/u dans les tissus contenant du produit de contraste peut atteindre 2.5% (soit environ 3 mm). Elle est due principalement à la mauvaise interprétation des nombres CT par le TPS [Wertz & Jäkel, 2004]. L'utilisation d'un scanner non injecté est donc préférable pour la planification des traitements.

Les données scanners quantitatives sont également sensibles à des facteurs additionnels comme la dynamique de mesure limitée des scanners pour les hautes densités. Un matériau avec un nombre CT plus important que la valeur maximale enregistrée sera interprété par le scanner comme ayant la valeur maximale et non une valeur supérieure. Les données scanner sont également sensibles aux dérives systématiques de la calibration et à des artefacts situés à proximité des interfaces os/tissus et autres régions de densités hautes/basses. Des dérives de calibration pouvant aller jusqu'à 3% ont été observées sur une période d'un an [Chen *et al.*, 1979]. L'équipe de DKFZ (Centre allemand de recherche sur le cancer) étudie un système capable de prédire les effets de différents paramètres du scanner sur les nombres CT et la détermination de la courbe de calibration (filtration, collimation, réponse en énergie des détecteurs...). L'objectif est d'analyser les incertitudes dans la mesure des nombres CT pouvant conduire à des déplacements significatifs de la position du pic de Bragg et causer ainsi des incertitudes sur la dose.

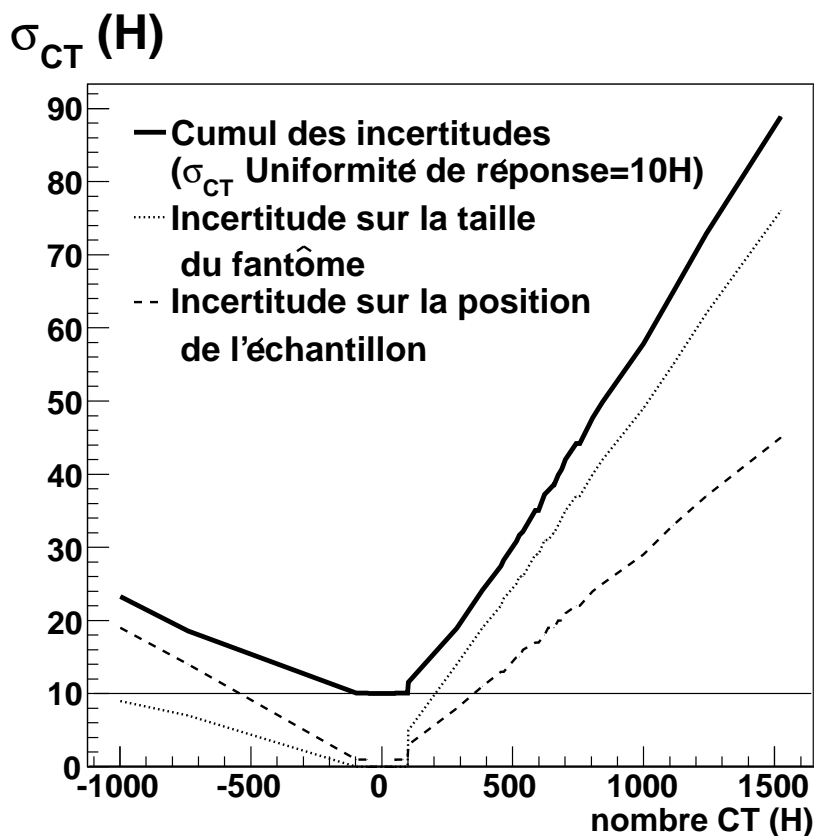


FIG. 3.1 – Incertitudes sur l'acquisition des nombres CT en fonction des nombres CT : incertitudes liées à la taille du fantôme (pointillés) ou à la position de l'échantillon dans le fantôme (tirets). La courbe en trait continu représente le cumul des différentes incertitudes avec une incertitude sur l'uniformité de réponse du scanner de 10H.

Les différentes incertitudes sur l'acquisition des nombres CT en fonction des nombres CT sont représentées sur la figure 3.1. Les incertitudes sur la taille du fantôme, la position de l'échantillon dans le fantôme et l'uniformité de réponse du scanner ont été calculées pour chaque nombre CT. L'incertitude liée à l'acquisition d'un nombre CT est alors définie comme étant la somme quadratique de ces trois incertitudes.

Pour les tissus osseux ( $CT > 100H$ ), ce sont les incertitudes sur la taille du fantôme qui dominent. Pour les tissus mous ( $0H < CT < 100H$ ) et les tissus adipeux ( $-100H < CT < 0H$ ), l'uniformité de réponse du scanner représente l'incertitude la plus importante. Enfin, pour les tissus pulmonaires ( $CT < -100H$ ), c'est la position de l'échantillon dans le fantôme qui génère la plus grande incertitude.

L'étude des erreurs sur le calcul de dose résultant des incertitudes sur l'acquisition des nombres CT sera détaillée dans la troisième partie.

### 3.2.3 Conclusion

La prise en compte des hétérogénéités dans les algorithmes de calcul de dose analytiques nécessite dans un premier temps la conversion des tissus en équivalence eau. En hadronthérapie, l'information scannographique, ou nombres CT, doit être convertie avant d'être utilisée par le système de planification de traitement. Aux erreurs résultant de cette conversion s'ajoutent les incertitudes liées à l'acquisition des nombres CT. Ces incertitudes compromettent la différenciation tissulaire, notamment au niveau des tissus mous, et peuvent conduire à des calculs de dose erronés.

La radiographie protonique proposée par Schneider U et al. permet de corriger les erreurs de conversion [Schneider *et al.*, 2004, Schneider *et al.*, 2005] tandis que l'utilisation d'une tomographie double énergie permet de diminuer les incertitudes liées à l'acquisition des nombres CT [Torikoshi *et al.*, 2003]. Ces modalités d'imagerie sont actuellement en cours de développement et détaillées dans l'annexe E.



Deuxième partie

Calcul de dose avec GEANT4



## Chapitre 4

# Le code de simulation GEANT4

Les méthodes de simulation Monte-Carlo permettent de prendre en compte les multiples processus physiques entre les particules incidentes et les atomes de la matière biologique. Ces processus peuvent engendrer des particules secondaires qu'il faut également suivre pour en maîtriser l'impact dosimétrique. Parmi les nombreux codes utilisant les méthodes de Monte-Carlo, GEANT4 offre la possibilité de calculer des distributions de dose en important des données provenant du scanner ainsi que la possibilité de modifier la géométrie dans le temps. Le contenu du code va varier en fonction des besoins pour une simulation donnée et doit être défini par l'utilisateur.

Ce chapitre décrit notre implémentation du code GEANT4. La validation expérimentale des simulations est exposée dans le chapitre 5.

### 4.1 Principe des simulations Monte-Carlo

La probabilité d'interaction d'une particule lors de la traversée d'une petite épaisseur  $dx$  de matière contenant  $n$  cibles par unité de volume est :

$$P = n\sigma dx$$

avec  $\sigma$  la section efficace d'interaction.

Le nombre d'interactions  $N_i$  se produisant dans un échantillon de matière de surface d'entrée  $S$ , contenant  $n$  cibles et soumis à une fluence  $F$  est obtenu par :

$$N_i = FSP = FS n\sigma dx$$

Les codes Monte-Carlo sont basés sur des modèles physiques atomiques et nucléaires ou sur l'interpolation de sections efficaces expérimentales. Pour les rayons X et  $\gamma$  ce sont les sections efficaces photoélectriques et/ou Compton. Pour les électrons et les ions, ce sont les sections efficaces d'interaction élastique (diffusion) et inélastique avec les noyaux et les électrons du milieu (ionisation, excitation, fragmentation).

Le principe de la simulation est le suivant : une particule (par exemple un électron dans la matière biologique) suit pendant un court intervalle de temps une trajectoire déterministe, puis à un instant aléatoire, subit une collision qui fait passer sa vitesse  $\vec{v}$  à une valeur

aléatoire  $\vec{v}$  (avec création éventuelle d'autres particules).

La méthode Monte-Carlo consiste à décomposer la trajectoire de la particule en un grand nombre de séquences, quelques milliers à quelques dizaines de milliers suivant le cas. Chaque séquence comprend un vol libre et une collision. Pour cela, l'état initial (position et vitesse de la particule) est défini, puis :

- Un premier tirage aléatoire détermine la durée  $t_1$  du vol libre (ou encore l'instant  $t_1$  auquel survient la collision).
- Entre les instants 0 et  $t_1$ , la particule suit une trajectoire déterministe correspondant aux lois de la mécanique classique, ce qui donne sa position et sa vitesse à  $t_1$ .
- Si au temps  $t_1$  plusieurs types de collisions sont possibles, on sélectionne aléatoirement le processus que subit la particule.
- Une fois le processus sélectionné, la vitesse  $\vec{v}_1$  de la particule et d'éventuels produits de réaction sont déterminés. La position et la vitesse de la particule à la fin de la première séquence, c'est-à-dire au début de la deuxième séquence, sont ainsi connues.

Généralement les trajectoires d'un grand nombre de particules sont simulées pour avoir des renseignements sur les comportements moyens et les fluctuations par rapport à ces moyennes.

## 4.2 GEANT4

Le code de simulation GEANT4 (GEometry ANd Tracking 4) est une boîte à outils, disponible dans le domaine public et téléchargeable gratuitement. Il est utilisé pour simuler avec précision le transport des particules dans la matière [Agostinelli *et al.*, 2003]. GEANT4 a été développé, sous l'égide du CERN, par une collaboration de plus de 100 scientifiques et informaticiens d'Europe, du Japon et d'Amérique du Nord. Il est écrit en langage C++, selon le formalisme orienté objet.

A l'origine, GEANT4 a été conçu pour les expériences de physique des hautes énergies, pour le suivi des particules à travers un dispositif expérimental. Il permet de simuler la réponse des détecteurs et d'avoir une représentation numérique de l'expérience et des trajectoires des particules.

Il est désormais utilisé dans différents domaines scientifiques tels que les sciences biologiques et médicales, la radioprotection mais aussi l'aéronautique, les sciences cosmologiques et spatiales. Du fait de la modularité de GEANT4, ses utilisateurs peuvent charger, utiliser et/ou modifier les composants dont ils ont besoin.

Tous les aspects des processus de simulation sont inclus dans les outils : la géométrie du système, les matériaux utilisés, les particules fondamentales d'intérêt, la génération d'événements primaires, le suivi des particules à travers les matériaux et les champs électromagnétiques, les processus physiques gouvernant les interactions, la réponse des détecteurs, la génération d'événements, le stockage d'événements et de traces, la visualisation du détecteur et des trajectoires des particules, la capture et l'analyse des données de simulation à différents niveaux de détails.



Chaque type d'objet est défini par sa classe. Une classe représente l'ensemble des objets partageant les mêmes attributs, opérations, méthodes, relations et sémantiques. Chaque classe issue de GEANT4 a son nom commençant par le préfixe G4.

L'utilisateur peut construire des applications autonomes ou des applications basées sur un autre langage orienté objet. En effet, des interfaces utilisateurs, des routines de commande et des interpréteurs de commandes opèrent à chaque niveau de la simulation.

Le déroulement d'une simulation peut se décomposer en trois phases :

1. L'initialisation. Elle comporte la création d'un *Run*. Un *Run* est la plus grande unité de simulation et consiste en une séquence d'événements ou *Event*. Les matériaux, la géométrie et les processus physiques sont définis. Lorsqu'un *Run* est actif, la géométrie et les processus physiques sont verrouillés.
2. Le traitement des *Events* (itératif). Un *Event* correspond au suivi d'une particule. La géométrie est verrouillée puis une particule est lancée. Les particules sont définies au début de la simulation ou créées lors d'interactions et sont placées dans une pile afin d'être traitées. Les interactions et le transport de la particule dans la matière sont étudiés. Lorsque cette tâche est finie, une autre particule est lancée et ce jusqu'à la dernière particule.
3. Calcul des *Tracks* et des *Steps* (itératif). Un *Step* représente l'état d'une particule à un instant  $t$ . Un *Track* est une collection de *Steps* successifs pour une même particule. Chaque particule lancée est placée dans la pile. Un *Track* et les *Steps* associés sont alors calculés. L'interaction de la particule avec le milieu est ensuite étudiée. S'il y a création de particules secondaires, elles seront traitées par la suite dans un nouveau *Track*. Lorsqu'une particule (et ses secondaires) a été traitée, elle est enlevée de la pile. La particule suivante est traitée à son tour.

## 4.3 Implémentation par l'utilisateur

Il y a trois classes qui doivent obligatoirement être définies par l'utilisateur. Deux d'entre elles sont des classes utilisateur d'initialisation (*G4VUserDetectorConstruction* et *G4VUserPhysicsList*). La troisième classe est une classe utilisateur d'action : *G4VUserPrimaryGeneratorAction*.

### 4.3.1 Géométrie de détection : *G4VUserDetectorConstruction*

Une géométrie de détection dans GEANT4 est constituée de plusieurs volumes avec une organisation hiérarchique. Le volume le plus grand ("volume mère") contient tous les volumes constituant la géométrie du détecteur. Chaque volume est créé en décrivant sa forme et ses caractéristiques physiques et est ensuite placé à l'intérieur d'un autre volume. Le système de coordonnées utilisé pour spécifier la position du volume fille est le système de coordonnées du volume mère.

Le concept de solide est utilisé pour décrire la forme d'un volume. Un solide est un objet géométrique qui a une forme définie et des valeurs spécifiques pour chacune de ses dimensions.

Le concept de volume logique est utilisé pour décrire les propriétés du volume. Il comprend les propriétés géométriques du solide auxquelles s'ajoutent les caractéristiques physiques (matériau, créateur ou non de champ magnétique...). Pour créer un volume logique, il faut au minimum un solide et un matériau.

Enfin le volume physique est créé à partir du volume logique, en choisissant dans quel volume mère le placer et sa position. En cas de superposition, GEANT4 ne renvoie pas d'erreur au risque d'obtenir des résultats erronés.

Un matériau peut être défini :

- comme un élément avec son nom, son symbole, son numéro atomique et sa masse molaire,
- comme une molécule à partir de ses constituants, en spécifiant le nombre d'atomes de la molécule et sa masse volumique,
- comme un mélange en donnant sa masse volumique et la proportion de chaque composant,
- à partir de la base de données de GEANT4 issue du NIST (National Institute of Standards and Technology).

Nous avons défini deux géométries de détection : une géométrie "tissu homogène" constituée d'un seul tissu centré sur l'axe du faisceau et une géométrie plus complexe composée de couches parallèles de tissus d'épaisseurs variables, toujours centrées sur l'axe du faisceau. Les compositions chimiques et les masses volumiques de 77 tissus humains issues des données de Woodard et White ont été saisies dans GEANT4, sous forme de mélange d'éléments [Woodard & White, 1986], [White *et al.*, 1987]. Ces données sont regroupées dans l'annexe A. L'épaisseur de la cible (tissu) est supérieure aux parcours des faisceaux de protons et de  $^{12}\text{C}$  utilisés.

#### 4.3.2 Physique : *G4VUserPhysicsList*

Toutes les particules et les processus physiques mis en jeu dans la simulation doivent être définis.

Plus de 100 types de particules sont répertoriées dans GEANT4 et peuvent être utilisées dans les différents processus physiques :

- les particules ordinaires comme les électrons, protons, gamma,
- les particules résonnantes avec des durées de vie très courte, comme les mésons vecteurs et les baryons  $\Delta$ ,
- les noyaux comme les deutons, les particules alpha et les ions lourds,
- les quarks, di-quarks et gluons.

GEANT4 propose sept groupements majeurs des processus physiques : électromagnétiques, hadroniques, transport, décroissance, optique, photolepton-hadron et paramétrisation. Afin de prendre en compte tous les cas, trois catégories ont été établies pour les processus physiques :

- les processus physiques définis dans l'espace (processus discrets) appelés PostStep,

- les processus physiques non définis dans l'espace (processus continus) appelés *Along-Step*,
- les processus physiques définis dans le temps appelés *AtRest*.

Les processus physiques peuvent prendre place dans une ou même plusieurs de ces catégories. Les processus les plus généraux posséderont les trois propriétés. Ils jouent deux rôles : décider où et quand une interaction doit avoir lieu (calcul de la longueur du *Step* physique) et modifier l'état final de la particule (calcul de la nouvelle énergie, de la nouvelle direction...).

Deux paramètres peuvent également jouer un rôle dans les résultats d'une simulation : les limites de production de particules secondaires (*Cuts*) et la longueur du *Step*.

En deçà de ces limites, les processus ne sont plus détaillés et le *Step* peut être considéré comme le dernier du *Track* considéré. Ces limites peuvent être définies différemment selon les particules étudiées et les volumes traversés : en terme de distance ou d'énergies de coupure.

Dans le cas de la voxelisation d'un volume, la longueur limite de *Step* peut être supérieure à la taille des voxels. Afin d'obtenir un dépôt de dose correct, il est alors nécessaire de réduire cette valeur.

Ces deux paramètres jouent un rôle crucial dans le temps de calcul d'une simulation. En effet, plus il y aura de particules secondaires produites lors du parcours d'une particule, plus la simulation sera longue. La longueur limite de *Step* influence la précision avec laquelle va être suivie une particule. Plus elle sera petite, plus la simulation sera longue.

La simulation GEANT4 utilisée dans cette étude est basée sur l'exemple *TestEm7* qui permet d'activer les processus hadroniques ("examples/extended/electromagnetic/-TestEm7"). Ces processus sont ceux utilisés par Pschenichnov et al. [Pschenichnov *et al.*, 2005].

Le modèle "standard electromagnetic physics" est utilisé pour décrire les pertes d'énergies dues aux processus électromagnétiques des particules chargées primaires et secondaires. Les modèles de perte d'énergie par ionisation et de diffusion multiple ont été activés pour toutes les particules. A chaque étape de la simulation (*Step*), la perte d'énergie par ionisation de la particule chargée est calculée selon la formule de Bethe (cf. équation 1.4). Si l'énergie perdue est supérieure au seuil d'émission d'un électron  $\delta$ , l'émission d'un électron  $\delta$  est simulée. Sinon, la perte d'énergie est soustraite de l'énergie cinétique de la particule et ajoutée au dépôt local d'énergie calculé. Dans notre étude, les processus ne sont plus détaillés si la longueur de *Step* est inférieure à 0.05 mm. Ce choix est purement arbitraire et correspond à 1/5 de la taille des voxels.

Pour les électrons et positrons, le processus de rayonnement de freinage a été activé ainsi que celui d'annihilation pour les positrons. Pour les photons, la diffusion Compton, la production de paires et l'effet photoélectrique ont été activés.

Deux types d'interactions hadroniques sont considérées. La diffusion élastique des hadrons sur les noyaux et les protons domine à basse énergie. Le modèle de diffusion élastique nucléon-nucléon utilisé est basé sur une paramétrisation de données expérimentales entre 10 et 1200 MeV. Les interactions inélastiques des nucléons de basse énergie (inférieure à 20 MeV) sont simulées à l'aide de la paramétrisation de sections efficaces mesurées ("data driven models"). Au delà, le modèle precompound est utilisé [Agostinelli *et al.*, 2003]. Enfin,

le modèle de cascade intranucléaire binaire est utilisé pour des énergies d'hadrons supérieures à 80 MeV/A. Les processus de désexcitation des fragments nucléaires excités créés après la première cascade sont modélisés par le modèle de Weisskopf-Ewing et le modèle de multifragmentation statistique (SMM) [Bondorf *et al.*, 1995].

#### 4.3.3 Faisceau : *G4VUserPrimaryGeneratorAction*

Cette classe permet de déterminer de quelle manière les particules primaires sont générées.

Deux faisceaux de particules primaires ont été utilisés : un faisceau de proton de 135 MeV et un faisceau de  $^{12}\text{C}$  de 290 MeV/A, avec une distribution gaussienne en énergie ( $\sigma=0.1$  MeV). La possibilité d'utiliser une distribution arbitraire en énergie a également été implémentée.

Quatre type de faisceaux ont été définis : ponctuel, avec une distribution uniforme, avec une distribution gaussienne et enfin à partir d'une carte de fluence. Dans l'étude qui suit nous avons utilisé des faisceaux avec une distribution gaussienne de largeur 0.5 mm.

Les distributions gaussiennes (en énergie et en position) du faisceau de  $^{12}\text{C}$  de 290 MeV/A utilisé sont visualisées sur la figure 4.1.

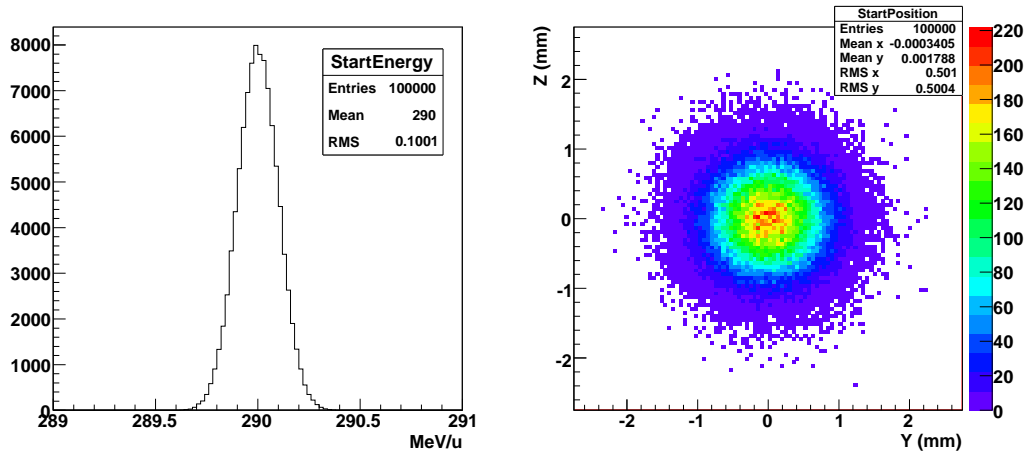


FIG. 4.1 – *Distribution gaussienne (en énergie et en position) du faisceau de  $^{12}\text{C}$  de 290 MeV/A.*

La source du faisceau a été positionné à 2 m des tissus, dans le vide, avec une émittance nulle.

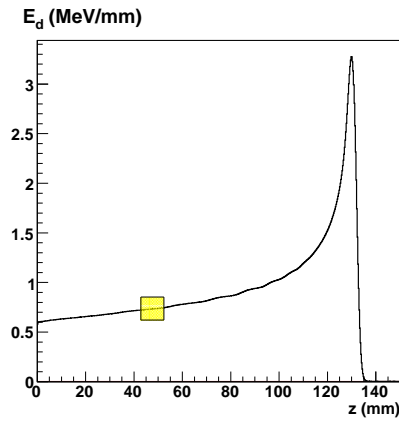
Enfin, le nombre d'événements a été calculé de manière à déposer approximativement une dose totale de 1 Gy, soit 2 millions d'événements par  $\text{mm}^2$  pour un faisceau de protons et 100 000 événements par  $\text{mm}^2$  pour un faisceau de  $^{12}\text{C}$ .

#### 4.3.4 Courbe d'énergie déposée en profondeur et histogramme 2D "Dispersion Latérale"

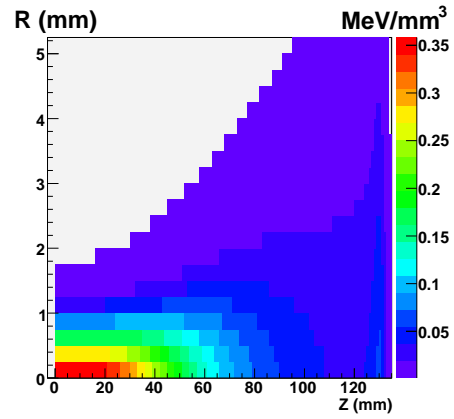
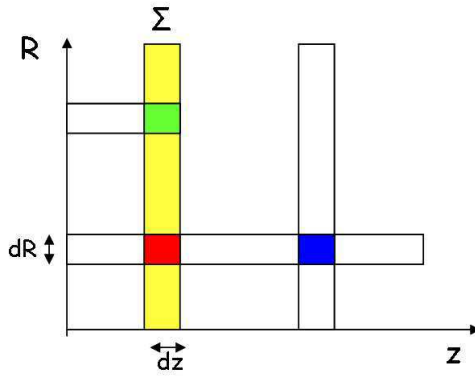
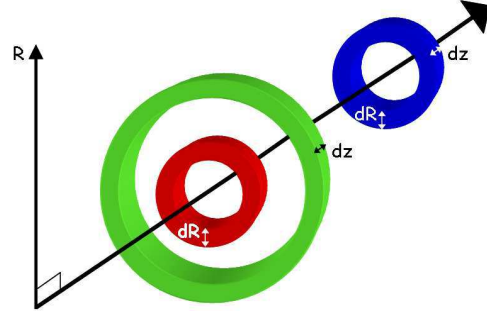
Afin d'étudier l'énergie déposée, deux histogrammes utilisant le résultat des simulations GEANT4 ont été construits.

Le premier histogramme correspond à l'énergie déposée par l'ensemble des particules (primaires et secondaires) en fonction de la profondeur. Il permet de visualiser l'énergie déposée  $E_d$  en profondeur.

Pour le deuxième histogramme, l'espace a été divisé en anneaux de rayon  $R$ , d'épaisseur  $dR$  et de largeur  $dz$  afin d'étudier la dispersion latérale du faisceau (cf. figure 4.2).



Courbe d'énergie déposée en fonction de la profondeur



Histogramme 2D de Dispersion Latérale

FIG. 4.2 – Courbe d'énergie déposée et histogramme 2D de dispersion latérale pour un faisceau de protons de 135 MeV dans l'eau.

L'axe  $z$  correspond à l'axe du faisceau et l'axe  $R$  est perpendiculaire à l'axe  $z$ . L'énergie par unité de volume déposée dans chaque anneau a été reportée sur un histogramme à deux dimensions appelé "Dispersion Latérale" :

$$\rho_E = E_{\text{anneau}} / 2\pi R dR dz \quad (4.1)$$

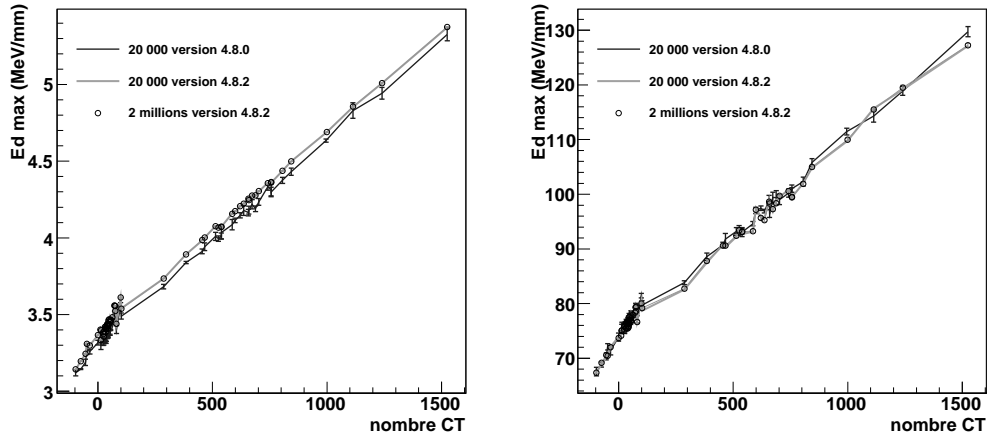
avec  $R$ , rayon médian de l'anneau.

L'histogramme "Dispersion Latérale" permet ainsi une visualisation en 2D de l'énergie déposée en trois dimensions. La courbe d'énergie déposée peut être recalculée à partir de l'histogramme de dispersion latérale en sommant les dépôts d'énergie contenus dans chaque anneau pour une profondeur donnée. Un exemple de courbe d'énergie déposée et d'histogramme 2D de dispersion latérale est donné dans la figure 4.2 pour un faisceau de protons de 135 MeV dans l'eau.

#### 4.3.5 Versions de GEANT4

Deux versions de GEANT4 ont été utilisées dans cette étude : la version 4.8.0 et la version 4.8.2. Une étude préliminaire utilisant 20 000 événements en protons et  $^{12}\text{C}$  a été réalisée en local (au LPC) avec la version 4.8.0. de GEANT4. Le nombre d'événements a ensuite été calculé de manière à déposer une dose de 1 Gy au pic de Bragg (soit 2 millions de protons par  $\text{mm}^2$  et 100 000 ions  $^{12}\text{C}$  par  $\text{mm}^2$ ). Ces simulations ont été réalisées au centre de calcul de l'IN2P3 à Lyon avec la version 4.8.2 de GEANT4.

La valeur maximale de l'énergie déposée pour chaque tissu a été reportée pour chaque version sur la figure 4.3a pour le faisceau de protons et la figure 4.3b pour le faisceau de  $^{12}\text{C}$ . Une différence significative de l'énergie maximale déposée est observée en fonction de la version utilisée pour le faisceau de protons (environ 1.5%). Pour le faisceau de  $^{12}\text{C}$ , les valeurs sont cohérentes entre les versions, compte tenu des erreurs statistiques liées à la détermination de l'énergie maximale déposée.



(a) Energie maximale déposée pour chaque tissu pour un faisceau de protons de 135 MeV

(b) Energie maximale déposée pour chaque tissu pour un faisceau de  $^{12}\text{C}$  de 290 MeV/A

FIG. 4.3 – *Evaluation des versions de GEANT4.*

Les "release notes" des versions 4.8.1 et 4.8.2 indiquent que les processus électromagnétiques et hadroniques ont été modifiés par les développeurs de GEANT4. Il est donc

important de ne pas changer de version de GEANT4 lors d'une étude comparative des résultats des simulations.

Les résultats présentés dans ce mémoire correspondent à la version 4.8.2 de GEANT4. Ils ont été obtenus à partir de simulations utilisant le code GEANT4 et sont à valider avec d'autres codes de simulations tels que PHITS ou FLUKA.





## Chapitre 5

# Validation expérimentale de la simulation

Afin de valider la simulation GEANT4 utilisée, les courbes d'énergie déposée simulées ont été comparées à des données expérimentales. Ces données ont été fournies par les physiciens médicaux de centres de traitement (diode/chambre d'ionisation déplacées dans un fantôme d'eau) ou mesurées à l'aide d'un dispositif développé par le LPC (scintillateur plastique). La simulation utilise comme faisceau initial les paramètres de faisceau à l'entrée du détecteur.

Les centres de protonthérapie d'Orsay et de Nice ont participé à cette étude. Seules les données du Centre de Protonthérapie de Nice ont été exploitées.

### 5.1 Caractéristiques du faisceau de protons de Nice

Le Centre Antoine Lacassagne (CAL), implanté à Nice, est l'un des 20 Centres de Lutte Contre le Cancer. Il regroupe plusieurs modalités de traitements : la radiothérapie externe, la curiethérapie, le CyberKnife et le cyclotron médical.

Le Centre Antoine Lacassagne a été le premier établissement spécialisé français autorisé à installer dans ses locaux un cyclotron capable de produire des faisceaux de protons et de neutrons à usage thérapeutique. Il permet, de plus, de créer du 18-FDG (FluoroDéoxyGlucose) nécessaire à la réalisation de l'imagerie TEP.

Le cyclotron MEDICYC a été développé spécialement pour un usage médical par le CAL en collaboration avec l'IN2P3 et le CERN. Des ions hydrogène sont accélérés jusqu'à une vitesse de 65 MeV par combinaison de champs magnétiques et électriques. Les deux électrons attachés à l'ion hydrogène sont faiblement liés et sont arrachés lors du passage à travers une mince feuille de carbone. Les protons sont ensuite transportés le long de la voie de faisceau vers le banc optique qui adapte le faisceau avec un système passif (feuille de diffusion, réducteur et modulateur) pour son utilisation médicale.

Les protons en sortie de ligne ont une distribution gaussienne en énergie de  $62 \text{ MeV} \pm 300 \text{ keV}$ . Des collimateurs circulaires de diamètre variable ou personnalisés peuvent être ajoutés afin d'adapter la forme du faisceau.

## 5.2 Mesures dans un fantôme d'eau

La courbe de rendement en profondeur a été mesurée par une diode (jonction silicium) de type N et une diode de type P dans un fantôme d'eau pour un faisceau de diamètre 34 mm. Les premiers millimètres ne peuvent être mesurés du fait de la paroi du fantôme. La courbe d'énergie déposée a été simulée avec GEANT4 pour les mêmes conditions de faisceau : faisceau de diamètre 34 mm et de distribution gaussienne en énergie de  $62 \text{ MeV} \pm 300 \text{ keV}$ . Les trois courbes normalisées sur la valeur de l'énergie déposée à 20% de la position de l'énergie maximale déposée sont représentées sur la figure 5.1.

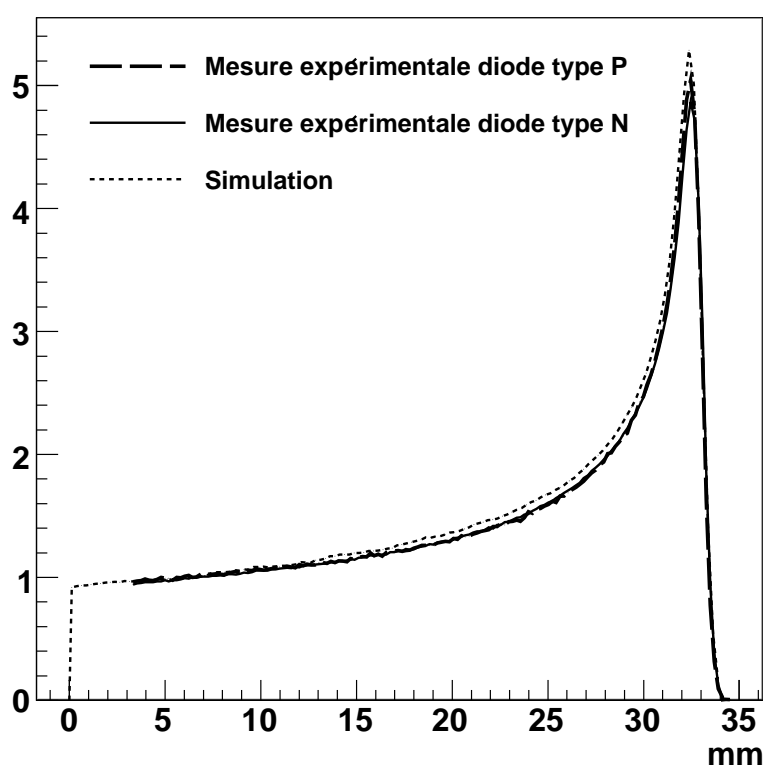


FIG. 5.1 – La mesure du rendement en profondeur dans un fantôme d'eau par une diode de type P est représentée par des tirets, celle par une diode de type N par un trait plein. La simulation de cette mesure est visualisée en pointillés.

La simulation modélise correctement la position du pic de Bragg et la fin de parcours du faisceau. Compte tenu de la normalisation utilisée, la courbe simulée est surestimée d'environ 4% en amont du pic de Bragg par rapport aux mesures avec les diodes. Au niveau du pic de Bragg, la simulation surestime de 10% la valeur obtenue avec la diode de type N et de 6% la valeur obtenue avec la diode de type P. Cette différence entre simulation et mesures expérimentales a déjà été rapportée par F. Guillaume lors de la modélisation de la voie de protonthérapie du CAL avec GEANT4 [Guillaume, 2007]. Ses simulations initiales

utilisent les mêmes modèles physiques que ceux de cette étude : le modèle électromagnétique standard et le modèle hadronique de la cascade binaire. F. Guillaume a ensuite testé différents modèles hadroniques et retenu le modèle hadronique de Bertini associé au modèle électromagnétique faibles énergies.

Dans la suite de cette thèse, les études relatives aux positions du pic de Bragg seront donc correctes. Celles portant sur les valeurs de l'énergie déposée seront à confirmer par des mesures et/ou par l'utilisation de modèles plus précis de GEANT4.

### 5.3 Mesures à l'aide d'un scintillateur plastique

Un scintillateur plastique convertit l'énergie déposée par les rayonnements en lumière visible. La scintillation est produite par un dopant dissout dans un solvant organique. L'énergie du rayonnement ionisant est dans un premier temps absorbée par les molécules du solvant avant d'être communiquée aux molécules du dopant. Celles-ci se désexcitent alors en émettant des photons de scintillation.

Le rendement lumineux relie la quantité de scintillation (lumière) produite par unité de parcours  $dL/dx$ , à l'énergie déposée par une particule incidente  $dE/dx$  sur cette même unité de parcours. Or une haute densité d'ionisation sur le trajet d'une particule ionisante (notamment dans le cas de particules de haut TEL comme les ions) conduit à un excès local de molécules excitées voire endommagées. Il en découle une baisse de l'efficacité de scintillation ou "quenching d'ionisation". En présence de quenching, la quantité de lumière produite par une particule n'est alors plus proportionnelle à son transfert d'énergie :

$$\frac{dL}{dx} = \frac{A \frac{dE}{dx}}{1 + k_B \frac{dE}{dx}} \quad (5.1)$$

avec  $k_B$  le coefficient de quenching. La détermination de  $A$  et de  $k_B$  permet alors, en principe, de remonter au dépôt d'énergie à partir des émissions de lumière dans le scintillateur.

Le LPC a développé un dispositif basé sur l'utilisation d'un scintillateur plastique (DOSIMAP) pour le contrôle des faisceaux de radiothérapie [Frelin, 2006]. L'utilisation de scintillateurs plastiques pour le contrôle des faisceaux en hadronthérapie est actuellement en cours d'étude.

Une expérience menée au centre de protonthérapie de Nice en octobre 2007 a permis l'acquisition de plusieurs images de scintillation avec différents absorbants placés en amont du scintillateur. Le dispositif expérimental est présenté sur le schéma 5.2 et la photo 5.3. Le faisceau traverse une cible (absorbeur) avant d'atteindre le scintillateur. Le porte-cible, le scintillateur solide et un miroir sont fixés sur un rail et alignés sur l'axe du faisceau. Une caméra CCD munie d'un objectif télécentrique est positionnée perpendiculairement au scintillateur. La variation en profondeur de l'émission lumineuse en fonction de la masse volumique de la cible et de son épaisseur peut ainsi être visualisée. Le miroir est orienté à  $45^\circ$ . Un déplacement de la caméra face au miroir permet d'obtenir une vue de face de l'émission lumineuse. Les tiges verticales servent à positionner une bâche opaque et préve-

nir ainsi toute contamination lumineuse.

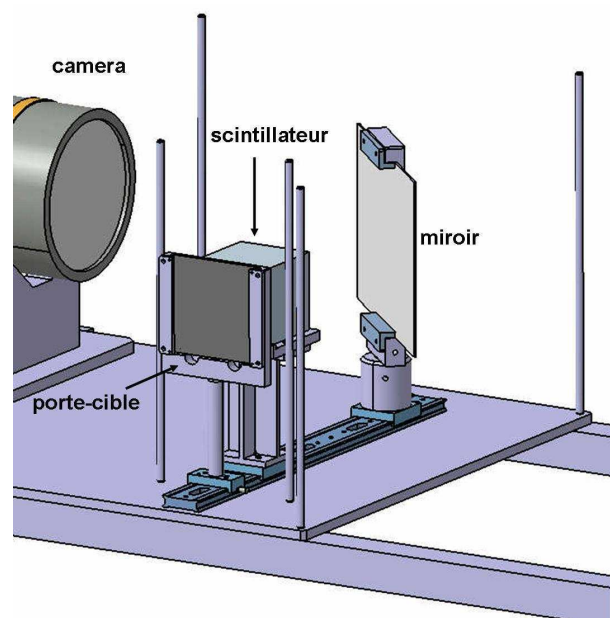


FIG. 5.2 – Schéma du dispositif expérimental

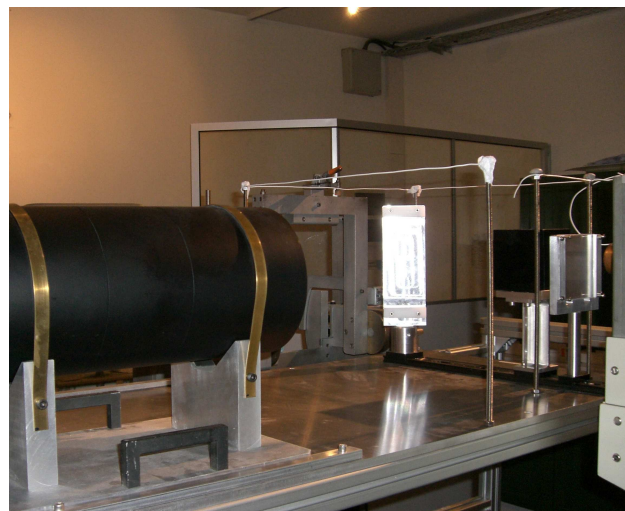
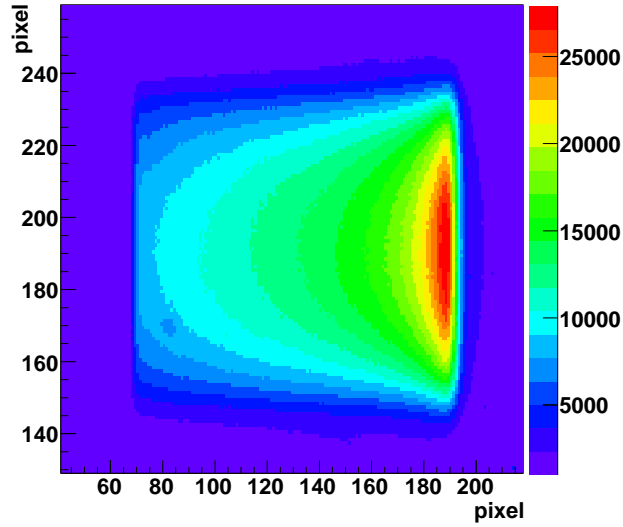


FIG. 5.3 – Photo du dispositif expérimental

(a)



(b)

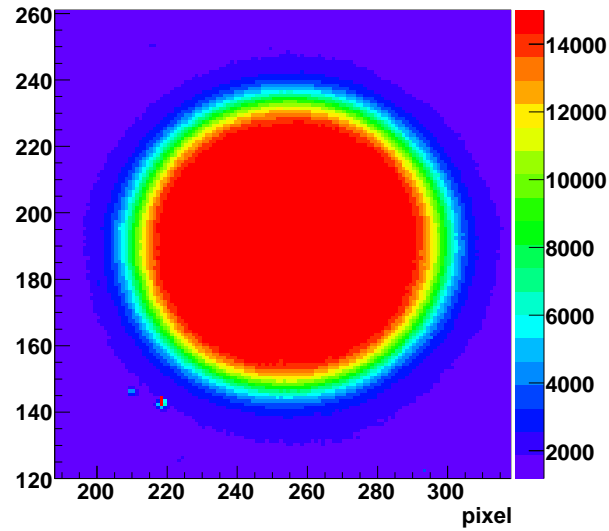


FIG. 5.4 – *Lumière émise par un scintillateur placé sur la trajectoire du faisceau de protons du CAL et enregistrée à l'aide d'une caméra CCD. (a) vue de côté, le faisceau traverse le scintillateur de gauche à droite. (b) vue de face.*

La figure 5.4 visualise la lumière émise par un scintillateur placé sur la trajectoire du faisceau de protons du CAL et enregistrée à l'aide d'une caméra CCD. L'objectif est d'étudier la possibilité d'utilisation de ce type de détecteur pour caractériser un faisceau de protons. Le déplacement du pic de Bragg en fonction de la masse volumique et de l'épaisseur de la cible fait partie de la caractérisation du faisceau. Afin de comparer les

résultats expérimentaux avec les courbes d'énergie déposée simulées selon les cibles, les positions des maximums du pic de Bragg ont été reportées sur la figure 5.5. Ces positions sont reportées en pixels pour l'expérience et en millimètre pour la simulation.

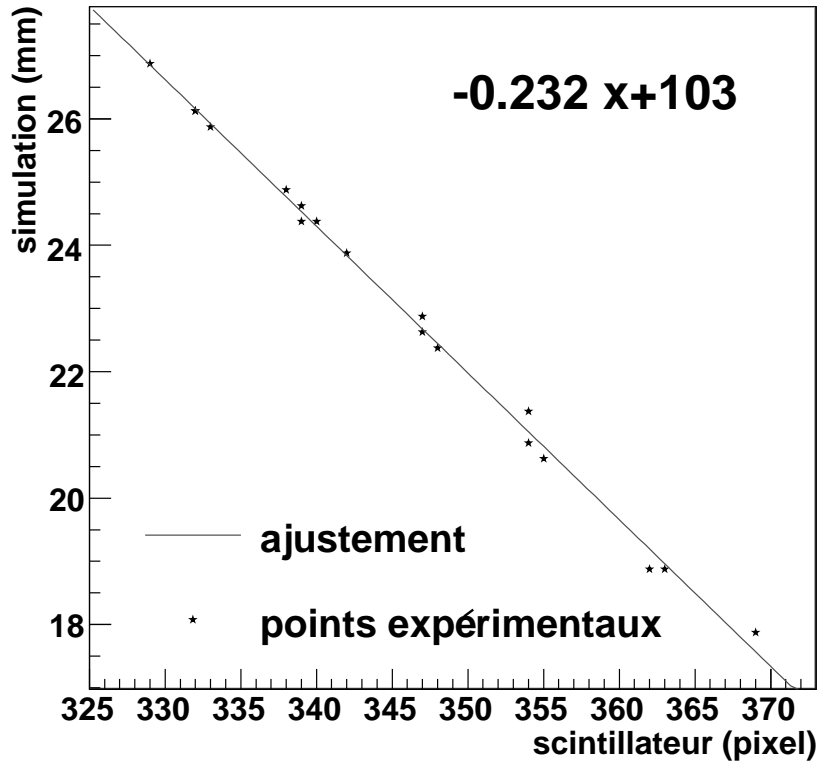


FIG. 5.5 – Ajustement linéaire des positions des maximums du pic de Bragg de la simulation en fonction de celles de la scintillation lumineuse.

L'évolution relative de la position du pic de Bragg lors de l'expérience est identique à celle de la simulation. La position du pic de Bragg varie linéairement en fonction de l'épaisseur de la cible et de sa masse volumique.

Un ajustement linéaire permet de déterminer un coefficient de conversion des pixels en millimètres égal à 0.232 mm/pixel. Ce coefficient a également été déterminé à partir d'une image du scintillateur et est de 0.220 mm/pixel. La différence de coefficient réside dans la composition du scintillateur plastique utilisé lors de la simulation. Le scintillateur défini dans GEANT4 est le scintillateur plastique vinyltoluène de masse volumique 1.32 g/cm<sup>3</sup>. Le scintillateur utilisé lors de l'expérience a une masse volumique (mesurée à partir de son poids et de ses dimensions) de 1.19 g/cm<sup>3</sup>. N'ayant pas d'indications quant à la composition du scintillateur expérimental, c'est le PMMA (PolyMethyl MethAcrylate), matériau de masse volumique similaire au scintillateur expérimental qui a été retenu comme scintillateur pour la simulation.

Cette expérience ne permet pas une validation précise de la simulation car la composition exacte du scintillateur expérimental n'est pas connue. La simulation reproduit toutefois la variation linéaire de la position du pic de Bragg en fonction de l'épaisseur et de la nature de la cible.

Les courbes expérimentales peuvent être alors recalées sur les courbes d'énergie déposée simulées. Les courbes ont été normalisées au maximum afin de comparer les positions des pics de Bragg. La figure 5.6 visualise les résultats obtenus avec une cible d'aluminium de différentes épaisseurs placée en amont du scintillateur.

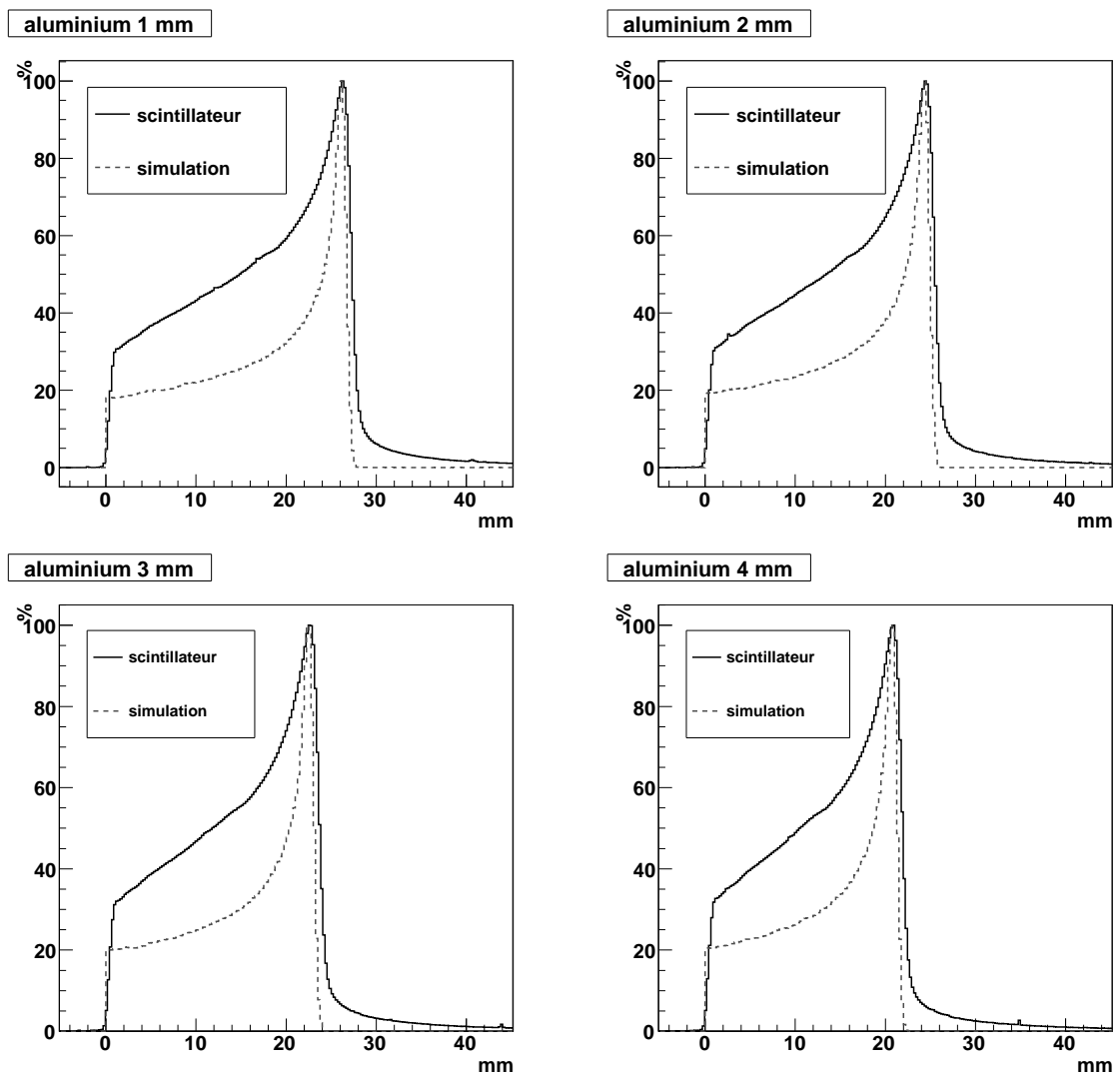


FIG. 5.6 – L'émission lumineuse du scintillateur en fonction de la profondeur (en trait plein) est comparée à la courbe d'énergie déposée simulée (en pointillés). Une cible d'aluminium de différentes épaisseurs (1 à 4 mm) a été placée en amont du scintillateur

Un décalage systématique de 0.5 mm apparaît à l'entrée du scintillateur, ainsi qu'une légère différence au niveau du recalage du pic de Bragg (0.1 mm). La différence des coefficients de conversion explique ces écarts en distance. Les écarts dans la forme des courbes sont dus au phénomène de quenching. Une étude de ce phénomène pour les faisceaux d'ions est prévue dans le cadre d'une thèse débutant en 2008.

## 5.4 Comparaison avec les données de l'ICRU

Le rapport des parcours obtenus dans l'eau sur celui de 5 tissus définis dans l'ICRU a été calculé [ICRU49, 1993]. Il a ensuite été comparé à celui obtenu à partir des rapports des positions du pic de Bragg. Ces données sont reportées dans le tableau 5.1. Les compositions chimiques élémentaires des tissus sont détaillées en annexe B.

Matériau	Densité (g/cm <sup>3</sup> )	Parcours CSDA (g/cm <sup>2</sup> )	Parcours CSDA (cm)	Rapport des parcours	Position du pic de Bragg (cm)	Rapport des posi- tions du pic de Bragg	Ecart (%)
Eau		15.77			7.64		
Tissu adipeux ICRP	0.920	15.33	16.66	0.946	8.08	0.945	0.15
Os compact ICRU	1.850	16.98	9.178	1.718	4.45	1.717	0.07
Os cortical ICRP	1.850	17.62	9.524	1.655	4.61	1.659	0.19
Muscle squelettique ICRP	1.040	15.95	15.34	1.028	7.44	1.027	0.12
Muscle strié ICRU	1.040	15.91	15.30	1.031	7.42	1.029	0.18

(CSDA : Continuous Slowing Down Approximation)

TAB. 5.1 – *Comparaison avec les données de l'ICRU.*

Pour tous les tissus, les données issues de la simulation sont en accord avec celles de l'ICRU, avec des écarts inférieurs à 0.2%.

## 5.5 Conclusion

La comparaison des simulations avec des mesures expérimentales dans un fantôme d'eau permet de valider la simulation pour la détermination de la position du pic de Bragg. De plus, pour 5 tissus définis dans l'ICRU, le rapport des positions des pics de Bragg est similaire au rapport des parcours répertoriés.

La partie de la courbe d'énergie déposée située en amont du pic est fortement influencée



par les modèles hadroniques. Ceux disponibles actuellement dans GEANT4 ne sont pas optimaux. L'implémentation du modèle hadronique de Cugnon, a priori plus pertinent, est prévue pour juin 2008 [Cugnon *et al.*, 1997]. Le modèle hadronique utilisé dans cette étude n'est donc pas optimisé et conduit à des différences entre les courbes d'énergie déposée simulées et les courbes d'énergie déposée mesurées.

Les résultats obtenus avec le scintillateur sont cohérents avec la simulation concernant les déplacements du pic de Bragg en fonction de la nature et de l'épaisseur de la cible. Ce type de détecteur constitue donc une base intéressante pour un contrôle rapide des énergies de faisceaux de protons.



## Troisième partie

# Recalage des distributions de dose en profondeur (1 dimension)



Cette partie s'intéresse à la distribution d'énergie déposée en profondeur. Afin de tenir compte des hétérogénéités du patient, les courbes de rendement en profondeur obtenues dans l'eau doivent être transposées aux tissus humains et inversement.

D'après la formule de Bethe (équation 1.4) le facteur dominant dans la détermination de la réduction de parcours des particules chargées est la densité électronique. Comme les tissus humains sont caractérisés par un grand nombre de densités et de numéros atomiques, le problème consiste à extraire par pixel un facteur d'équivalence eau-tissu à partir des données scanner.

Jusqu'à présent seuls les facteurs obtenus par conversion des nombres CT étaient utilisés par le TPS pour le calcul de la distribution de dose, la composition réelle des tissus n'était pas prise en compte. Cette situation est en train d'évoluer car les différents constructeurs de TPS développent des méthodes Monte-Carlo de validation du calcul analytique qui nécessitent de connaître cette composition. En effet, pour les ions, la composition chimique peut avoir une influence sur la répartition spatiale de la dose et le parcours de l'ion. Il semble toutefois que ces méthodes se contentent de classer les tissus en catégories selon leurs nombres CT (os, tissus mous, eau, air) et d'utiliser une composition type pour chaque catégorie. Une méthode permettant de déterminer la composition élémentaire d'un tissu à partir de son nombre CT est toutefois présentée dans le chapitre 7 (§7.3).

Le chapitre 6 décrit la méthode de détermination des facteurs d'équivalence eau  $k_z$  utilisés ensuite comme référence. Les caractéristiques de ce facteur sont également détaillées.

Le chapitre 7 détaille les erreurs et incertitudes liées à la détermination du facteur  $k_z$ .

Dans le chapitre 8, les courbes d'énergie déposée obtenues après conversion à l'aide du facteur d'équivalence eau sont comparées aux simulations GEANT4. L'étude porte dans un premier temps sur les courbes d'énergie déposée obtenues dans un tissu homogène. Un faisceau de protons de 135 MeV et un faisceau de  $^{12}\text{C}$  de 290 MeV/A, de largeur initiale 0.5 mm et de distribution gaussienne en énergie 0.1 MeV ont été utilisés. Pour chaque faisceau, les courbes équivalentes d'énergie déposée ont été calculées avec le facteur  $k_z$  de référence puis en tenant compte des erreurs induites par les incertitudes sur  $k_z$ . Trois tissus ont été détaillés : un tissu osseux, l'os crânien un tissu mou, la matière blanche et un tissu adipeux, le tissu adipeux n°1. Une configuration plus complexe composée de couches parallèles de tissus a également été étudiée.



## Chapitre 6

# Détermination et caractéristiques du facteur $k_z$ d'équivalence eau

La prise en compte des hétérogénéités dans les algorithmes de calcul de dose analytiques nécessite dans un premier temps la conversion des tissus en équivalence eau. Pour chaque tissu, les courbes d'énergie déposée simulées vont permettre de déterminer le facteur d'équivalence eau  $k_z$  (§6.2). Des facteurs de référence sont calculés avec un faisceau de protons de 135 MeV et de carbone de 290 MeV/A, avec une distribution spatiale gaussienne de largeur 0.5 mm et une distribution gaussienne en énergie de 0.1 MeV. Les facteurs obtenus selon le type de particule utilisé (proton ou carbone) ont été comparés. Le calcul d'une distribution de dose nécessite l'utilisation de faisceaux d'énergie modulée. L'influence de ce paramètre de faisceau sur le facteur  $k_z$  va donc être étudiée (§6.3).

### 6.1 Définition du facteur d'équivalence eau $k_z$

La longueur équivalente eau est définie comme l'épaisseur d'eau donnant lieu à la même perte d'énergie  $\Delta E$  que l'épaisseur de matériau :

$$k_z = \text{Rapport d'équivalence eau}(E, \Delta E) = \frac{\int_E^{E-\Delta E} (\frac{dz}{dE})_{\text{eau}} dE}{\int_E^{E-\Delta E} (\frac{dz}{dE})_{\text{milieu}} dE} \quad (6.1)$$

où  $E$  est l'énergie du faisceau à l'entrée du matériau et  $(E-\Delta E)$  son énergie à la sortie. Les termes entre parenthèses correspondent aux inverses des pouvoirs d'arrêt dans l'eau et dans le milieu. Le rapport des intégrales sur les pouvoirs d'arrêt peut, en première approximation, être approché par le rapport des pouvoirs d'arrêt.

La relation d'échelle entre deux courbes de rendement en profondeur dans le milieu  $m$  et dans l'eau  $e$  repose sur l'hypothèse selon laquelle l'énergie déposée aux profondeurs  $z_m$  et  $z_e$  est identique si les énergies respectives  $E_m(z_m)$  et  $E_e(z_e)$  coïncident. Si le rapport des pouvoirs d'arrêt entre l'eau et le milieu  $m$  ( $k_z$ ) est supposé indépendant de l'énergie des particules, la profondeur  $z_m$  peut alors être exprimée par une longueur équivalente eau :

$$z_{\text{équivalente eau}} = z_m \times k_z \quad (6.2)$$

La dépendance en énergie du rapport des pouvoirs d'arrêt est étudiée au paragraphe 6.3.2.

## 6.2 Détermination par simulation GEANT4

La courbe d'énergie déposée représente l'énergie déposée par l'ensemble des particules (primaires et secondaires) en fonction de la profondeur. En se basant sur l'équation 6.1, la relation d'équivalence eau pour chaque tissu humain étudié peut être déterminée à l'aide des courbes d'énergie déposée issues de la simulation Monte-Carlo.

Dans notre étude, le facteur d'équivalence eau noté  $k_z$  a été défini à partir des simulations comme le rapport entre la position de l'énergie maximale déposée dans l'eau et la position de l'énergie maximale déposée dans un tissu. La position de l'énergie maximale déposée est obtenue à l'aide d'un ajustement du pic de la courbe d'énergie déposée par une gaussienne. Afin d'éviter un éventuel biais dû aux simulations (séquence des nombres aléatoires, erreurs statistiques liées au nombre d'événements), les simulations dans l'eau et dans chaque tissu ont été réalisées cinq fois. Le facteur d'équivalence eau retenu correspond à la moyenne des 25 facteurs qui peuvent alors être calculés. L'incertitude sur la détermination par simulation de  $k_z$  liée à la simulation GEANT4 est égale à l'écart-type de ces 25 facteurs.

Les nombres CT de 77 tissus humains ont été calculés à l'aide des formules définies dans le paragraphe 3.2.1 (équations 3.1 et 3.2). Les compositions chimiques élémentaires de ces tissus ont été listées par Woodard et White et sont regroupées dans l'annexe A. Les coefficients spécifiques au scanner utilisés sont ceux définies par Schneider W [Schneider *et al.*, 2000]. A chaque tissu est ainsi associé un nombre CT calculé et un facteur d'équivalence eau. Ces valeurs sont reportées en annexe C. Les facteurs équivalence eau ainsi déterminés par simulation GEANT4 seront utilisés comme référence dans la suite de l'étude.

## 6.3 Caractéristiques du facteur $k_z$

### 6.3.1 Influence du type de particule

Les facteurs d'équivalence eau déterminés à partir de simulations pour un faisceau de protons de 135 MeV et de  $^{12}\text{C}$  de 290 MeV/A sont reportés sur la figure 6.1.

Les valeurs sont similaires sur toute la gamme des nombres CT. L'écart maximal entre les facteurs d'équivalence eau proton et carbone est de 0.0064 soit 0.67% (poumons en inspiration). L'écart moyen sur toute la gamme des nombres CT est de 0.0014 (0.13%). Le facteur  $k_z$  peut donc être considéré comme indépendant du type de particule utilisé.

Les processus nucléaires ont donc une faible influence sur la position du pic de Bragg. Cette position est gouvernée par les processus électromagnétiques. Selon la formule de Bethe, le pouvoir d'arrêt d'un ion se déduit de celui d'un proton en le multipliant par le carré de sa charge. Dans ces conditions, le rapport des pouvoirs d'arrêt entre le tissu et l'eau est le même pour un faisceau de protons ou de  $^{12}\text{C}$ . Des différences peuvent apparaître à partir du moment où l'ion n'est plus totalement épluché, ce qui arrive à basse énergie et pour des milieux dilués.



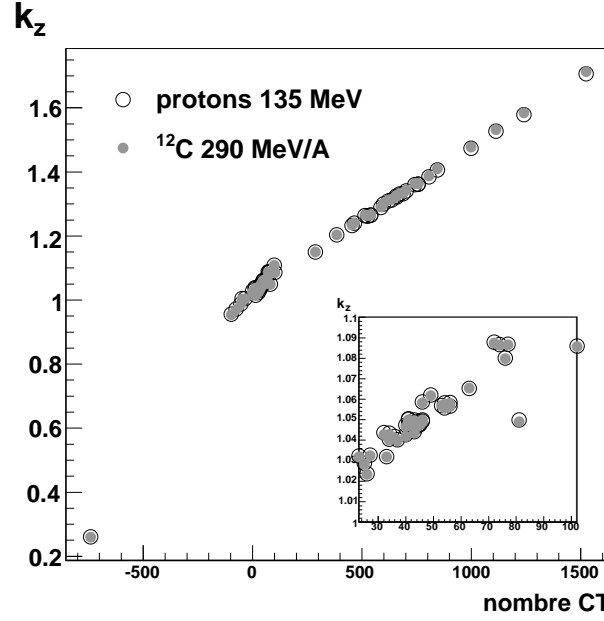


FIG. 6.1 – Facteurs d'équivalence eau pour un faisceau de protons de 135 MeV (cercles) et de  $^{12}\text{C}$  de 290 MeV/A (disques).

### 6.3.2 Evolution en fonction de l'énergie du faisceau incident

Afin d'étudier l'influence de l'énergie du faisceau sur la détermination du facteur d'équivalence eau  $k_z$ , les courbes d'énergie déposée d'un même tissu ont été simulées à différentes énergies. Les énergies utilisées s'étendent de 40 MeV à 400 MeV (de 40 à 200 MeV par pas de 20 MeV et de 50 à 400 MeV par pas de 50 MeV). Pour chaque simulation, la largeur de faisceau initiale est 0.5 mm avec une distribution gaussienne en énergie de 0.1 MeV.

Une seule simulation a été lancée par énergie. Aux faibles énergies, la largeur de canal utilisée pour construire la courbe d'énergie déposée peut influencer la détermination de  $k_z$ . En effet, le facteur  $k_z$  est égal au rapport de la position du pic de Bragg du matériau sur celle de l'eau. Une incertitude sur la détermination de  $k_z$  a donc été calculée. Elle correspond à une erreur d'un canal pour la position de chacun des pics (soit  $\pm 0.25$  mm).

Le facteur d'équivalence eau  $k_z$  en fonction de l'énergie du faisceau de protons incident est représenté sur la figure 6.2 pour 11 tissus humains répartis sur toute la gamme des nombres CT. Ce rapport est indépendant de l'énergie du faisceau comme le supposait l'hypothèse de l'équation 6.2. L'écart maximal sur la gamme en énergie varie entre 0.3% (pour le sternum) et 0.8% (pour le sacrum). L'incertitude liée à la méthode de détermination de  $k_z$  devient négligeable à partir de 100 MeV.

L'évolution de  $k_z$  en fonction de l'énergie du faisceau de  $^{12}\text{C}$  incident est représentée sur la figure 6.3 pour les mêmes tissus humains. Des variations de ce facteur sont observées pour des énergies de faisceau inférieures à 100 MeV/A. Ces variations sont liées à la méthode de détermination de  $k_z$ . L'écart maximal sur la gamme en énergie varie alors entre 0.5% (pour

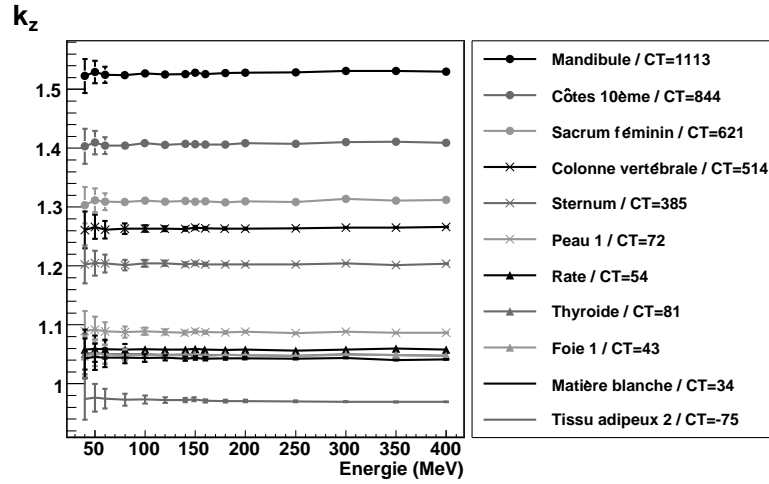


FIG. 6.2 – Facteurs d'équivalence eau en fonction de l'énergie du faisceau de protons incidents pour 11 tissus humains répartis sur la gamme des nombres CT.

le sternum) et 3.1% (pour la mandibule). Si la gamme en énergie se limite aux énergies supérieures à 100 MeV/A, l'écart maximal devient inférieur à 1%.

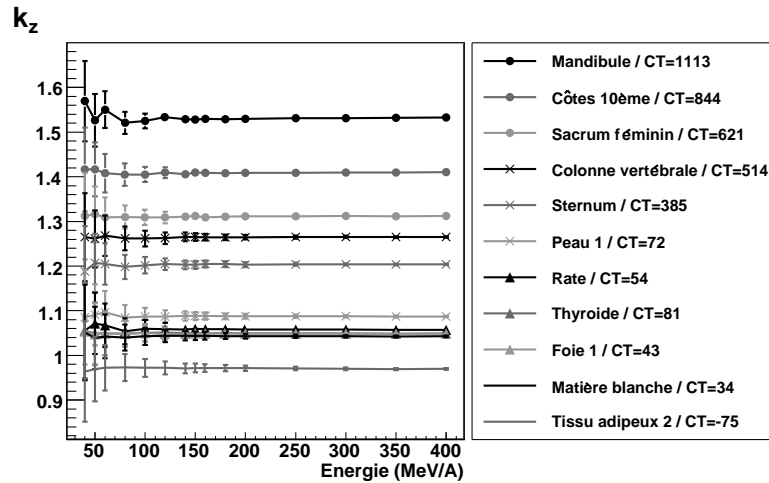


FIG. 6.3 – Facteurs d'équivalence eau en fonction de l'énergie du faisceau de  $^{12}\text{C}$  incidents pour 11 tissus humains répartis sur la gamme des nombres CT.

## 6.4 Conclusion

Les facteurs d'équivalence eau de référence ont été déterminés à partir de courbes d'énergie déposée simulées. Pour chaque tissu, un nombre CT a été calculé à partir de sa composition chimique élémentaire et un facteur d'équivalence eau  $k_z$  lui a été associé. Les variations de  $k_z$  en fonction des paramètres de faisceau utilisés lors de la simulation (énergie et particule) sont inférieures à 1%. Ce facteur est donc une caractéristique in-

trinsèque du matériau et ne dépend ni de la nature des particules incidentes ni de leur énergie.



## Chapitre 7

# Evaluation des techniques expérimentales de détermination du facteur $k_z$ d'équivalence eau

Un facteur d'équivalence  $k_z$  associé à un nombre CT a été déterminé à partir de simulations GEANT4 (chapitre 6). Plusieurs autres méthodes de conversion des nombres CT en longueur équivalente eau ont été proposées dans la littérature. Certaines sont basées sur une mesure directe de la longueur équivalente eau de substituts de tissus, d'autres nécessitent la connaissance des pouvoirs d'arrêt.

Dans ce chapitre, le facteur d'équivalence eau obtenu à partir de deux de ces méthodes est comparé au facteur de référence : la calibration expérimentale (§7.1) et le calcul des pouvoirs d'arrêt ou calibration stœchiométrique (§7.2). Une troisième méthode permettant d'associer une composition chimique élémentaire à un nombre CT est également étudiée (§7.3). La calibration basée sur le modèle tissulaire polybinaire ne sera pas développée ici. Cette méthode offre la simplicité de la calibration expérimentale basée sur les matériaux équivalents-tissus et la précision de la méthode stœchiométrique [Kanematsu *et al.*, 2003]. Ces méthodes permettent dans un premier temps l'obtention de couples CT- $k_z$ . Une courbe de calibration est ensuite définie par ajustement de ces couples par des portions de droite. La comparaison du facteur d'équivalence eau de référence avec ceux de la littérature a nécessité l'utilisation de deux échelles différentes des nombres CT notée nombre CT et nombre CT2. Ces échelles dépendent des coefficients spécifiques au scanner utilisés pour calculer les nombres CT (cf. équation 3.2).

En plus d'éventuelles erreurs systématiques liées à la technique de détermination, il existe une incertitude sur la détermination de  $k_z$  liée aux incertitudes sur l'acquisition des nombres CT. Cette dernière est développée dans le paragraphe 7.4.

## 7.1 Calibration "expérimentale" : mesure du parcours relatif dans l'eau

Les nombres CT et facteur d'équivalence eau  $k_z$  sont mesurés expérimentalement. Un fantôme composé de différents matériaux de composition élémentaire connue est scanné avec un scanner X utilisé pour la planification quotidienne des traitements. Les échantillons sont ensuite placés dans un faisceau de particules afin de mesurer le parcours équivalent eau relatif. Par définition, le parcours équivalent eau relatif est égal au facteur d'équivalence eau  $k_z$ . La courbe de calibration reliant les nombres CT des substituts de tissus avec la longueur équivalente eau mesurée est alors obtenue par interpolation entre les points.

### 7.1.1 Chen et al. (1979)

Chen et al. (Lawrence Berkeley National Laboratory) ont développé le premier système informatisé de planification de traitement basé sur des images tomographiques et proposé la première méthode de conversion [Chen *et al.*, 1979]. L'objectif était de convertir les données scannographiques en longueur équivalente eau afin de prévoir les changements dans le parcours du faisceau.

Des solutions d'eau et de phosphate de potassium sont utilisées pour simuler les tissus osseux, des mélanges eau-éthanol pour les tissus adipeux et du liège pour les poumons. Le parcours équivalent eau relatif de ces équivalents-tissus est mesuré à l'aide d'un faisceau d'ions hélium [Chen *et al.*, 1979].

Chen et al. ont évalué la précision de cette technique de détermination du facteur  $k_z$  en scannant un fantôme anthropomorphique et en calculant les parcours équivalents eau [Chen *et al.* 1979]. Les résultats sont comparés à des mesures expérimentales de parcours basées sur le déplacement du pic de Bragg dans un faisceau d'ions hélium. L'accord entre calculs et mesures expérimentales est de l'ordre de 3%, ce qui suggère la présence d'une erreur systématique (de l'ordre de 1.5 %) due à la différence de pouvoir d'arrêt entre l'eau et les substituts de tissus. Cette technique a également été évaluée par Alpen et al. [Alpen *et al.*, 1985] sur un cadavre de chien. La comparaison des longueurs obtenues pour deux types d'ions (hélium et néon) avec les longueurs estimées à partir des données scanner montre des écarts de plus de 11% dans les cas extrêmes d'hétérogénéité ou lors de la présence d'os avec un fort numéro atomique. Les résultats comparatifs sont satisfaisants en cas d'hétérogénéité modérée et en l'absence d'os.

### 7.1.2 Jäkel et al. (2001)

Afin d'étendre la base de données pour le parcours des ions carbone dans les tissus, plusieurs matériaux équivalents tissus solides ont été étudiés à GSI [Jäkel *et al.*, 2001]. Ces matériaux sont listés dans la tableau 7.1 et leurs compositions élémentaires sont répertoriées dans l'annexe D. Les matériaux 1 à 6 ont été conçus afin d'obtenir une composition élémentaire identique à celle de tissus réels. Le n°7 est un fantôme standard commercialisé par la société PTW (Fribourg, Allemagne). Les matériaux 8 à 14 ont une composition chimique basée sur le polyéthylène et ont été conçus pour imiter des tissus réels dans le

cas de faisceaux de photons.

Les échantillons sont placés dans un fantôme sphérique permettant de simuler les conditions d'acquisition d'un encéphale. Les données scanner ont été acquises avec le scanner utilisé pour la planification des traitements. La fréquence des unités Hounsfield dans une région d'intérêt de 2 cm de diamètre a été représentée sous forme d'histogrammes permettant d'obtenir la valeur moyenne et l'écart type du nombre CT.

N	Matériau	CT	$k_z$ mesuré	$k_z$ de référence
1	os compact	1454±35	1.637±0.018	1.651±4.8e <sup>-5</sup>
2	muscle	41±5	1.041±0.011	1.032±4.6e <sup>-5</sup>
3	graisse	-108±4	0.943±0.010	0.911±2.6e <sup>-5</sup>
4	poumon	-750±19	0.297±0.010	0.293±2.4e <sup>-5</sup>
5	os spongieux	262±9	1.095±0.012	1.107±3.7e <sup>-5</sup>
6	eau solide	32±4	1.031±0.011	1.017±3.5e <sup>-5</sup>
7	RW-3	-3±5	1.025±0.011	1.026±4.2e <sup>-5</sup>
8	H-800	-798±11	0.244±0.008	0.224±1.9e <sup>-5</sup>
9	H-500	-485±10	0.468±0.005	0.451±2.9e <sup>-5</sup>
10	H+200	227±10	0.968±0.011	0.983±2.8e <sup>-5</sup>
11	H+400	420±15	1.074±0.012	1.040±8.9e <sup>-5</sup>
12	H+700	792±25	1.216±0.026	1.231±7.1e <sup>-5</sup>
13	H+900	962±35	1.307±0.014	1.279±8.3e <sup>-5</sup>
14	H+1200	1250±65	1.450±0.030	1.448±6.5e <sup>-5</sup>
15	PMMA	138±7	1.165±0.013	1.168±4.7e <sup>-5</sup>
16	polyéthylène	-84±4	0.993±0.011	0.998±3.2e <sup>-5</sup>

TAB. 7.1 – Nombre CT,  $k_z$  mesuré expérimentalement et  $k_z$  de référence pour les matériaux équivalents tissus définis par Jäkel et al. Les mesures ont été réalisées avec un faisceau de  $^{12}\text{C}$  de 270 MeV/A et les simulations avec un faisceau de  $^{12}\text{C}$  de 290 MeV/A.

Le parcours du faisceau a été mesuré à l'aide du dispositif dit de la colonne d'eau ("watercolumn"). Le rendement en profondeur d'un faisceau de  $^{12}\text{C}$  de 270 MeV/A est mesuré dans la colonne d'eau sans matériau absorbant afin d'obtenir une position du pic de Bragg de référence. L'échantillon à tester est ensuite placé en amont de la colonne et le pic de Bragg mesuré à nouveau. La comparaison entre les deux pics ainsi obtenus permet de déterminer avec une précision de 1% (3.5% pour le matériau représentant les poumons) le déplacement relatif équivalent eau pour chaque échantillon. Les parcours ainsi mesurés sont en accord avec ceux rapportés par Hiraoka et al. [Hiraoka *et al.*, 1993, Hiraoka *et al.*, 1994] pour un faisceau de protons de 70 MeV (écarts inférieurs à 2% sauf pour l'os spongieux dont l'écart est de 4%). Les nombres CT et parcours de faisceau mesurés pour chaque matériau étudié (équivalents aux facteurs  $k_z$ ) ont été reportés dans le tableau 7.1.

Pour chaque matériau cité par Jäkel et al., le facteur  $k_z$  de référence a été déterminé à partir de la simulation GEANT4 de la courbe d'énergie déposée (§6.2). L'énergie du faisceau de  $^{12}\text{C}$  simulé est de 290 MeV/A. Cinq simulations ont été utilisées afin de déterminer

un facteur  $k_z$  moyen avec un écart type. Ces valeurs ont également été reportées dans le tableau 7.1.

La figure 7.1 permet de comparer les facteurs d'équivalence eau  $k_z$  mesurés par Jäkel et al. à ceux de référence obtenus à partir des courbes d'énergie déposée simulées. Pour des énergies de  $^{12}\text{C}$  supérieures à 100 MeV/A, le facteur  $k_z$  est indépendant de l'énergie du faisceau (§6.3). Les facteurs mesurés à 270 MeV/A peuvent donc être comparés aux facteurs simulés à 290 MeV/A.

Pour les matériaux 1 à 6 (de compositions élémentaires similaires aux tissus réels), l'écart du parcours relatif mesuré expérimentalement par rapport à la référence est inférieur à 1.5% excepté pour la graisse (3.5%). Pour les matériaux 8 à 14 les écarts varient de 0.1% (H+1200) à 8.9% (H-800). Enfin pour le fantôme commercial (n°7), le PMMA (PolyMethyl MethAcrylate) (n°15) et le polyéthylène (n°16), les écarts entre la mesure expérimentale du parcours relatif et la détermination à partir de la simulation sont respectivement de 0.1%, 0.3% et 0.5%.

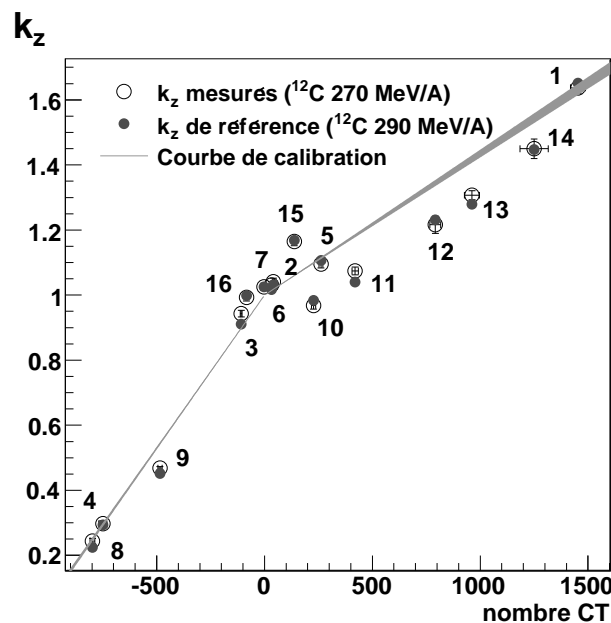


FIG. 7.1 – Facteurs d'équivalence eau  $k_z$  en fonction des nombres CT. Les cercles représentent les facteurs mesurés par Jakel et al. avec les incertitudes associées sur la détermination du nombre CT et du parcours. Les disques visualisent les facteurs de référence déterminés à partir des courbes d'énergie déposée simulées, avec leurs incertitudes (non visibles sur la figure). La courbe de calibration définie par Jäkel et al. est représentée en trait plein.

La courbe de calibration en fonction des nombres CT est obtenue par ajustements linéaires entre les facteurs d'équivalence eau  $k_z$  mesurés des différents échantillons. On distingue deux parties : l'une correspondant aux régions de faible densité, l'autre aux



régions de densité élevée :

$$k_z = CT \times (9.41 \pm 0.08) \cdot 10^{-4} + 1.0 : CT < 0, \quad (7.1)$$

$$k_z = CT \times (4.35 \pm 0.12) \cdot 10^{-4} + 1.0 : CT \geq 0. \quad (7.2)$$

Les matériaux constitués principalement de polyéthylène n'ont pas été utilisés lors de l'ajustement linéaire de la courbe du fait de leur composition non équivalente tissu. Seuls les matériaux 1 à 6 ont été utilisés pour définir la courbe de calibration.

L'erreur sur la calibration due aux ajustements linéaires pour les matériaux fantômes est approximativement 2%-3%. Ceci correspond à une erreur dans la définition du parcours de 2-3 mm à 10 cm de profondeur. Pour ces mêmes matériaux, l'écart entre la calibration et les parcours de référence (déterminés à partir de la simulation) est inférieur à 1.5%.

La qualité de la courbe de calibration a été évaluée à l'aide des facteurs  $k_z$  de référence des 77 tissus humains déterminés par simulation (§6.2). Ces facteurs d'équivalence eau  $k_z$  ont été reportés sur la figure 7.2a. La courbe de calibration définie par Jäkel et al. à partir des matériaux est également représentée. La figure 7.2b permet de visualiser les écarts relatifs en pourcentage entre les facteurs de référence et les valeurs obtenues à partir de la courbe de calibration pour un nombre CT identique. Les facteurs de référence sont systématiquement supérieurs aux valeurs déterminées à partir de la courbe de calibration, excepté pour le tissu pulmonaire. L'écart pour le tissu pulmonaire est supérieur à 15%. Pour les tissus osseux, l'écart entre les valeurs de référence et la calibration se situe entre -2% et -3.5%. Pour les tissus mous, cet écart est compris entre -1% et -6% et pour les tissus adipeux entre -3.5% et -5%.

La courbe de calibration obtenue dépend fortement du choix des matériaux équivalents tissus utilisés [Schneider *et al.*, 1996]. Or, la composition chimique des matériaux équivalents tissus utilisés habituellement est différente de celle des tissus réels. Pour créer des échantillons utilisables, les compositions en oxygène, carbone, hydrogène et calcium sont modifiées. Ceci entraîne des différences significatives de valeurs pour les densités électroniques, le pouvoir d'arrêt et les nombres CT.

## 7.2 Pouvoirs d'arrêt et calibration stœchiométrique

Schneider et al. ont proposé une solution au problème de l'approximation des tissus réels par des matériaux équivalents tissu : la calibration stœchiométrique [Schneider *et al.*, 1996]. Des matériaux équivalents tissus de composition chimique connue sont scannés afin de déterminer les coefficients  $K^{ph}$ ,  $K^{el}$  et  $K^{KN}$ . L'équation 3.2 est ensuite utilisée pour calculer les nombres CT de tissus de composition chimique élémentaire connue (§3.2.1). Le facteur d'équivalence eau est déterminé pour un faisceau de protons de 219 MeV à partir des pouvoirs d'arrêt comme l'indique l'équation 6.1. Les couples (CT,  $k_z$ ) ainsi calculés à partir des compositions chimiques élémentaires des tissus sont utilisés pour créer la courbe de calibration stœchiométrique à l'aide d'ajustements par des segments de droite.

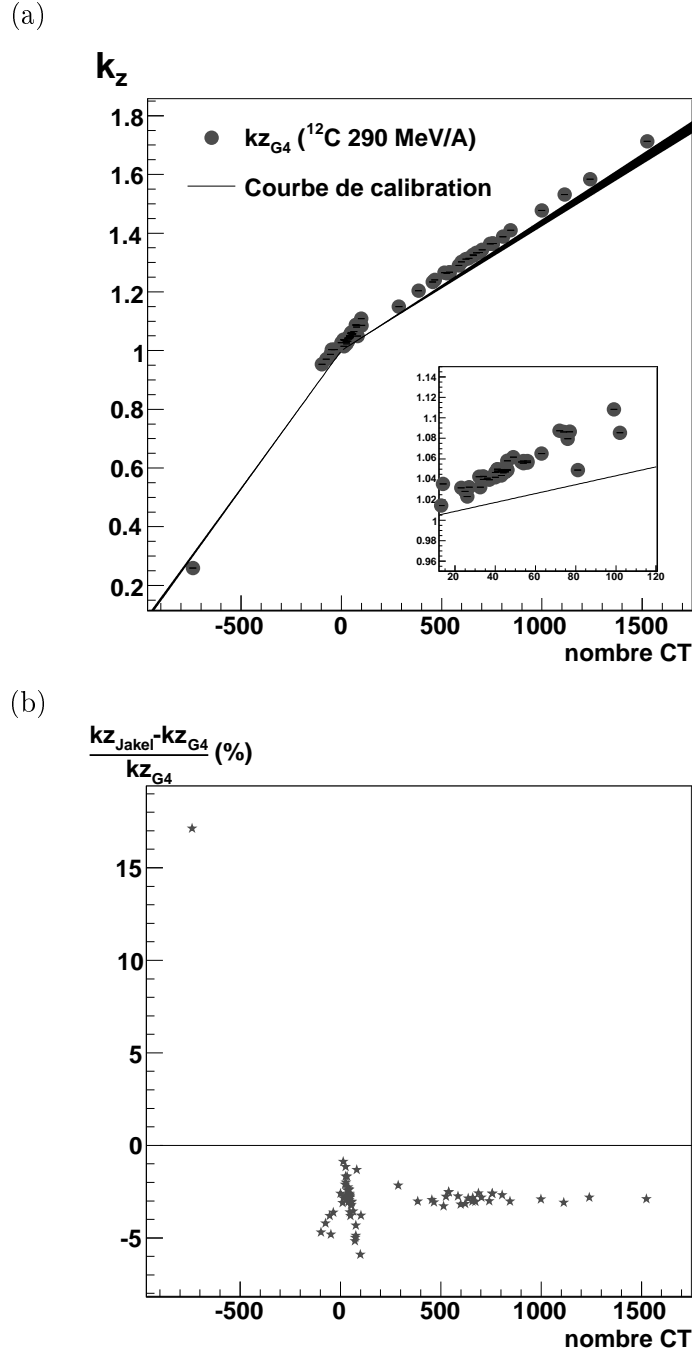


FIG. 7.2 – (a) Facteurs d'équivalence eau  $k_z$  de référence (disques) et courbe de calibration définie par Jäkel et al. La fenêtre située en encart détaille la gamme CT des tissus mous. (b) Ecarts relatifs.

### 7.2.1 Calcul des pouvoirs d'arrêt

Les pouvoirs d'arrêt hadroniques peuvent être approximativement décrits par l'équation de Bethe. Le facteur d'équivalence eau est alors égal au pouvoir d'arrêt relatif à l'eau

[Schneider *et al.*, 1996] :

$$k_z = \rho_e \frac{\{\log [2m_e c^2 \beta^2 / I_m (1 - \beta^2)] - \beta^2\}}{\{\log [2m_e c^2 \beta^2 / I_{eau} (1 - \beta^2)] - \beta^2\}} = \rho_e K \quad (7.3)$$

où  $\beta = v/c$  est le rapport de la vitesse du proton sur celle de la lumière,  $m_e$  la masse de l'électron et  $I_m$  l'énergie moyenne d'ionisation des atomes cibles (calculée à l'aide des tables de Janni [Janni, 1982] et de la règle d'additivité de Bragg) :

$$\ln I_m = \left( \sum_i \frac{\omega_i Z_i}{A_i} \ln I_i \right) \left( \sum_i \frac{\omega_i Z_i}{A_i} \right)^{-1} \quad (7.4)$$

avec  $Z_i$  et  $A_i$  le numéro atomique et le nombre de masse de l'élément  $i$  et  $\omega_i$  sa proportion dans le tissu.

$\rho_e = \frac{\rho N_g}{\rho_{eau} N_g^{eau}}$  est la densité électronique relative à l'eau avec  $\rho$  la masse volumique et  $N_g$  le nombre d'électrons par unité de masse du mélange donné par :

$$N_g = \sum_i N_g^i = N_A \sum_i \frac{\omega_i Z_i}{A_i} \quad (7.5)$$

avec  $N_A$  le nombre d'Avogadro.

Cette méthode nécessite de connaître la composition exacte des matériaux utilisés.

### 7.2.2 Evaluation du facteur d'équivalence eau déterminé à partir du pouvoir d'arrêt

Les pouvoirs d'arrêt protoniques relatifs calculés par Schneider U. et al. ont été comparés aux facteurs d'équivalence eau de la simulation GEANT4 [Schneider *et al.*, 1996]. Pour 31 tissus humains issus de l'ICRP 1975 [ICRP, 1975], Schneider U. et al. ont calculé le pouvoir d'arrêt protonique à l'aide de l'équation 7.3, pour un faisceau de protons de 219 MeV. Les compositions chimiques élémentaires des tissus sont issues des données de Woodard et White [Woodard & White, 1986, White *et al.*, 1987] et regroupées dans l'annexe A. Les nombres CT ont été calculés à partir des coefficients scanner de Schneider U. et al. ( $K^{ph} = 1.227 \times 10^{-5}$ ,  $K^{coh} = 4.285 \times 10^{-4}$  et  $K^{KN} = 0.5$ ). Les facteurs d'équivalence eau  $k_z$  calculés par Schneider U. et al. ainsi que ceux issus de la simulation GEANT4 sont regroupés dans le tableau 7.2.

Les écarts entre les facteurs d'équivalence eau calculés à l'aide de la composition chimique des tissus par rapport à ceux obtenus à partir des simulations GEANT4 sont reportés sur la figure 7.3. L'échelle des nombres CT est différente de la figure 7.1 du fait des coefficients spécifiques au scanner utilisées (échelle H2). Les nombres CT seront donc notés nombres CT2. La zone grisée représente l'incertitude sur la détermination du facteur  $k_z$  liée à la simulation. Pour des énergies de protons supérieures à 100 MeV/A, le facteur  $k_z$  est indépendant de l'énergie du faisceau (§6.3). Les facteurs calculés à 219 MeV peuvent donc être comparés aux facteurs simulés à 135 MeV.

	$\rho$ (g.cm <sup>-3</sup> )	H	$\rho_e$	$k_z$ Schneider (protons 219 MeV)	$k_z$ de référence (protons 135 MeV)
Tissu adipeux 2	0.95	930	0.951	0.979	0.972
Sang complet	1.06	1055	1.050	1.053	1.057
Glande mammaire 2	1.02	1003	1.014	1.029	1.028
Lentille cristalline	1.07	1050	1.055	1.060	1.062
Paroi intestinale	1.03	1023	1.024	1.028	1.032
Coeur gorgé de sang	1.06	1055	1.051	1.054	1.058
Rein 2	1.05	1043	1.041	1.045	1.049
Foie 2	1.06	1053	1.050	1.054	1.056
Poumon (expiration)	1.05	1044	1.041	1.044	1.048
Poumon (inspiration)	0.26	259	0.258	0.258	0.261
Plasma	1.03	1024	1.026	1.027	1.024
Muscle squelettique 2	1.05	1042	1.040	1.044	1.044
Ovaire	1.05	1045	1.043	1.046	1.050
Pancréas	1.04	1032	1.034	1.041	1.044
Cartilage	1.10	1098	1.083	1.081	1.086
Moelle rouge	1.03	1014	1.023	1.041	1.038
Moelle jaune	0.98	958	0.982	1.013	1.005
Peau 2	1.09	1075	1.078	1.084	1.087
Rate	1.06	1054	1.051	1.054	1.058
Testicules	1.04	1036	1.032	1.035	1.042
Thyroïde	1.05	1074	1.041	1.045	1.050
Os cortical	1.92	2377	1.781	1.714	1.706
Crâne	1.61	1903	1.517	1.480	1.474
Humerus	1.46	1683	1.389	1.370	1.362
Mandibule	1.68	2007	1.577	1.534	1.527
Côtes (2nde-6ème)	1.41	1596	1.347	1.329	1.324
Côtes (10ème)	1.52	1764	1.441	1.413	1.407
Sacrum masculin	1.29	1413	1.244	1.238	1.233
Os spongieux	1.18	1261	1.150	1.156	1.150
C4 incl. cartilage	1.42	1610	1.355	1.337	1.331
D6,L3 incl. cartilage	1.33	1477	1.278	1.267	1.262

TAB. 7.2 – Masse volumique, nombre CT, densité électronique et  $k_z$  calculé par Schneider U. et al. pour 31 tissus humains. Les facteurs d'équivalence eau de référence (simulation GEANT4) associés à chaque tissu sont reportés dans la dernière colonne.

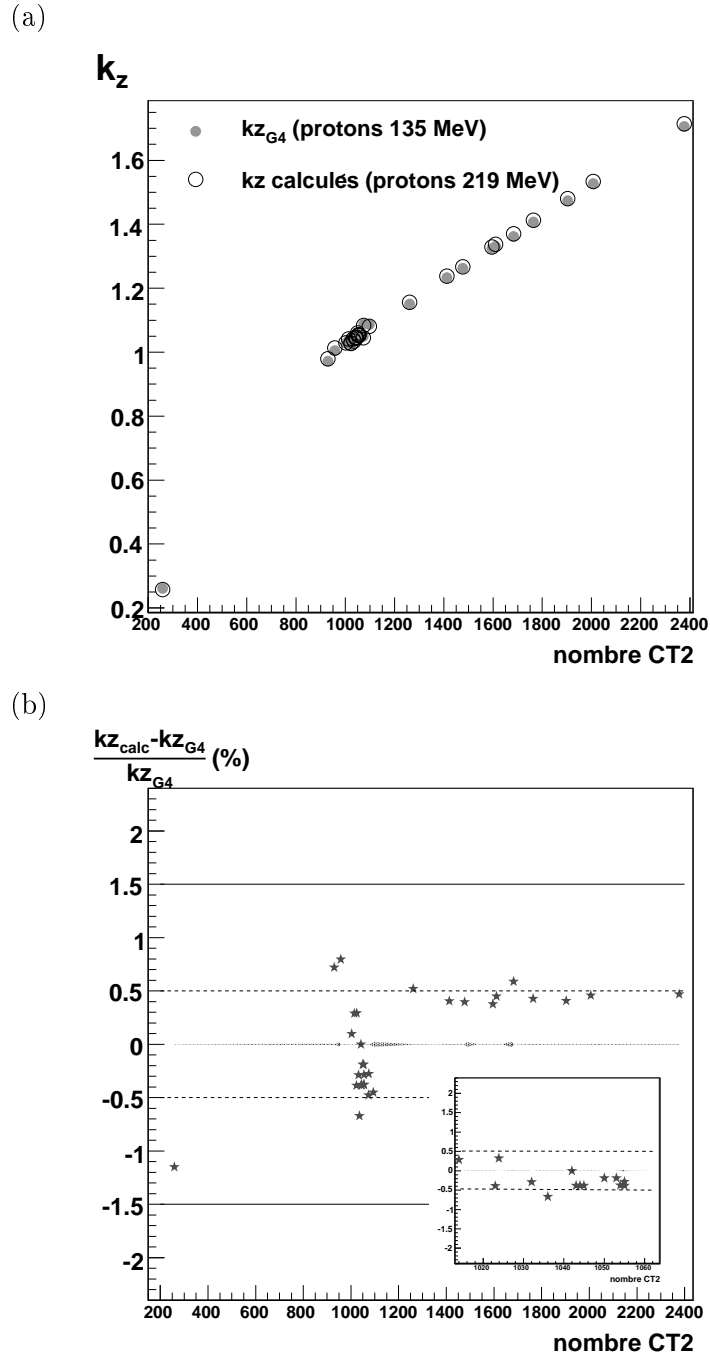


FIG. 7.3 – (a) Facteurs d'équivalence eau de référence (disques) et facteurs déterminés par calcul des pouvoirs d'arrêt protoniques (cercles) en fonction du nombre CT pour 31 tissus humains. (b) Ecarts relatifs. La zone grisée autour de 0 correspond à l'incertitude sur la détermination du  $k_z$  liée à la simulation. Les fenêtres situées en encart détaillent la gamme CT des tissus mous.

Pour les tissus osseux, le calcul surestime systématiquement d'environ 0.5% les résultats obtenus à partir de la simulation. Les tissus mous (organes et muscles) sont dans l'ensemble sous-estimés par le calcul. Sur cette gamme de nombres CT, les écarts sont de  $\pm 0.5\%$  sauf pour les testicules (-0.7%) et la moelle jaune (+0.8%). Les écarts les plus importants se situent au niveau des tissus adipeux (+0.7%) et des tissus pulmonaires (-1.2%).

### 7.2.3 Calibration stœchiométrique

La courbe de calibration stœchiométrique est définie à l'aide d'ajustements linéaires des couples  $(CT_2, k_z)$  calculés à partir des compositions chimiques élémentaires des tissus. Schneider U. et al. proposent une combinaison de 3 ajustements linéaires [Schneider *et al.*, 1996]. La première droite ajuste les données pulmonaires ( $0H < CT_2 < 850H$ ), la seconde les tissus mous et organes divers ( $1023H < CT_2 < 1060H$ ) et la dernière les tissus osseux ( $CT_2 > 1060H$ ). Le point correspondant aux tissus adipeux ne se situant pas sur une droite reliant le segment des tissus pulmonaires à celui des organes, deux portions de droites ont été définies arbitrairement. La première portion relie le segment des tissus pulmonaires au point grasseux ( $850H < CT_2 < 930H$ ) et la deuxième portion le point grasseux au segment des organes ( $930H < CT_2 < 1023H$ ).

Shaffner et al. utilisent une approche différente pour définir la courbe de calibration [Schaffner et Pedroni, 1998]. Des images scanner de différentes régions du corps humain (tête, abdomen, pelvis) ont été analysées afin de déterminer la fréquence des nombres CT. Ces résultats permettent ensuite de définir l'intervalle de validité des trois ajustements linéaires définis par Schneider U. et al. Ainsi l'ajustement linéaire pour les organes et muscles peut être utilisé entre 1025H et 1075H, celui des tissus adipeux jusqu'à 800H et celui des tissus osseux à partir de 1135H. La jonction de Schneider U. et al. définie entre 930H et 1023H est conservée mais sur l'intervalle 900H-980H. Enfin, trois jonctions ont été définies arbitrairement : 800H-900H, 980H-1025H et 1075H-1135H.

L'intégration de l'algorithme "pencil beam 2D" défini par Szymanowski et al. nécessite l'obtention de deux courbes de calibration [Szymanowski & Oelfke, 2002]. La première relie les nombres CT aux pouvoirs d'arrêt, la seconde les nombres CT à un facteur d'étalonnage latéral spécifique des tissus traversés. La distribution des pouvoirs d'arrêt en fonction des nombres CT est obtenue par la méthode stœchiométrique. Comme pour Schneider U. et al. une combinaison de trois interpolations linéaires est utilisée pour décrire la variation des pouvoirs d'arrêt en fonction des nombres CT. L'échelle utilisée est H1. La première droite correspond au mélange air-poumons-graisse jusqu'à une valeur des nombres CT de -100H. La seconde droite relie les valeurs Hounsfield situées entre -100H et 100H, ce qui correspond aux tissus mous (exceptés les poumons). Pour les nombres CT supérieurs à 100H, une troisième droite est utilisée pour représenter les tissus osseux.

### 7.2.4 Evaluation des courbes de calibration stœchiométriques

#### 7.2.4.1 Schneider U. et al. 1996

Les données scanner d'une tête de mouton ont été converties en facteurs d'équivalence eau en utilisant la méthode de calibration expérimentale (utilisation de matériaux équivalents tissus) et la méthode stœchiométrique [Schneider *et al.*, 1996]. Un faisceau de protons de 219 MeV a permis la mesure des facteurs d'équivalence eau de cette même tête par la

méthode décrite par Schneider U. et al. [Schneider & Pedroni, 1995]. Les résultats ont été représentés sous la forme d'une radiographie " protonique " simulée (projection en deux dimensions des facteurs d'équivalence eau) obtenue en intégrant les facteurs  $k_z$  sur le volume scannographique dans la direction du faisceau de protons.

Les radiographies protoniques simulées à partir des deux courbes de calibration ont été comparées à la radiographie des facteurs d'équivalence eau mesurés. L'écart entre les pouvoirs d'arrêt calculés et mesurés est représenté, pour chaque pixel, sous forme d'histogramme. Les déviations moyennes, maximales et standards de l'histogramme représentant la calibration stœchiométrique sont inférieures à celles de la calibration expérimentale. Elles sont respectivement égales à 0.5%, 8.9% et 1.4%. Les facteurs  $k_z$  obtenus à partir de la calibration stœchiométrique sont donc plus proches des facteurs mesurés.

#### 7.2.4.2 Schaffner et al. 1998

La courbe de calibration théorique obtenue dans l'étude de Schaffner et al. a été vérifiée expérimentalement à partir d'échantillons de différents organes provenant d'animaux. Pour les tissus homogènes, les écarts entre les facteurs d'équivalence eau mesurés et ceux obtenus à partir de la courbe de calibration sont inférieurs à 1%. Pour les tissus hétérogènes, on observe une dégradation inévitable du pic de Bragg lors des mesures expérimentales. Cette dégradation, rapportée dans la littérature par Urie et al., se traduit par un élargissement de la partie distale (la plus éloignée) du pic [Urie *et al.*, 1986]. De plus, il est impossible de définir un nombre CT unique associé à chaque échantillon. Pour vérifier la validité de la courbe de calibration dans le cas de l'os et des poumons, une méthode indirecte est utilisée. La position du pic de Bragg mesurée est comparée à une simulation par Monte Carlo à partir des données scanner calibrées. Le résultat de la comparaison indique un contrôle du parcours du faisceau de l'ordre de 1%.

#### 7.2.4.3 Matsufuji et al. 1998

La précision des méthodes de calibration par substituts de tissus et stœchiométrique a été évaluée par Matsufuji et al [Matsufuji *et al.*, 1998] en remplaçant les nombres CT habituellement mesurés par le scanner par des nombres CT calculés par la méthode de Mustafa et Jackson (§3.2.1) [Mustafa & Jackson, 1983] .

Pour la méthode expérimentale, les densités électroniques déduites des mesures de parcours sont également remplacées par les valeurs calculées à partir des compositions chimiques des matériaux. La courbe de calibration est alors obtenue par interpolation entre les points. Pour la calibration stœchiométrique, les nombres CT habituellement mesurés sont remplacés par les nombres CT calculés et sont utilisés pour définir les paramètres K de l'équation 3.2.

Les courbes de calibration issues des deux méthodes ont été comparées aux valeurs correspondant à des tissus réels. La courbe de calibration issue de la méthode de Chen est en accord avec les mesures réalisées sur les tissus réels dans les régions de nombres CT faibles et moyens. Des différences apparaissent pour les régions de fort nombre CT correspondant à l'os. D'un autre côté, la calibration stœchiométrique est en accord avec les mesures réalisées sur les tissus réels sur toute la gamme des nombres CT. L'écart maximal entre les deux méthodes est de 2.6% et se situe dans la région des structures osseuses (forts nombres

CT).

#### 7.2.4.4 Evaluation à l'aide des facteurs d'équivalence eau de référence (simulation GEANT4)

La courbe de calibration stœchiométrique est utilisée pour déterminer le facteur d'équivalence eau  $k_z$  d'un tissu humain à partir de son nombre CT. Les courbes de calibration définies par Schneider U. et al. et Schaffner et al. sont représentées sur la figure 7.4a. Les écarts entre ces deux courbes de calibration se situent au niveau de la définition des jonctions. On peut distinguer cinq zones où la courbe de calibration définie par Schaffner et al. diffère de celle définie par Schneider U. et al. : 800H-900H, 900H-930H, 980H-1025H, 1060H-1075H et 1075H-1135H.

Les écarts entre les facteurs d'équivalence eau déterminés à partir des courbes de calibration et ceux de référence sont représentés sur la figure 7.4b pour les 77 tissus humains étudiés, en fonction de leur nombre CT. Les nombres CT2 ont été calculés avec les valeurs de coefficients déterminées par Schneider U. et al ( $K^{ph}=1.227 \times 10^{-5}$ ,  $K^{coh}=4.285 \times 10^{-4}$  et  $K^{KN}=0.5$ ), soit l'échelle H2. La figure 7.4b permet de juger de la précision des facteurs d'équivalence eau obtenus par les deux calibrations stœchiométriques.

On observe les mêmes fluctuations que lors de la comparaison avec les facteurs d'équivalence eau calculés à partir des pouvoirs d'arrêt. En effet, les facteurs d'équivalence eau obtenus par la calibration stœchiométrique sur la gamme des tissus osseux ( $CT2 > 1135H$ ) sont systématiquement supérieurs aux facteurs d'équivalence eau de référence (d'environ 0.5%). Les jonctions définies par Schaffner et al. entre 1060H-1075H et 1075H-1135H permettent de diminuer les écarts par rapport à ceux déterminés à l'aide de la calibration stœchiométrique de Schneider (entre 0.3% et 0.5%). Sur ces régions Schneider U. et al. utilisent l'ajustement linéaire osseux tandis que Schaffner et al. prolongent l'ajustement des tissus mous et organes divers et définissent ensuite une jonction arbitraire. Les écarts obtenus par rapport aux valeurs de référence se situent entre -0.3% et -2.5% à l'exception de la thyroïde qui présente un écart positif (+2% pour Schaffner et al. et +1.5% pour Schneider et al.).

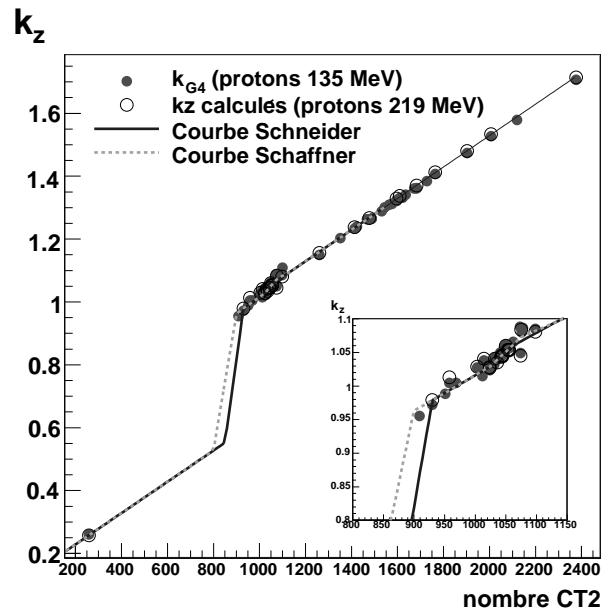
Pour les tissus mous ( $1023H < CT2 < 1060H$ ), les courbes de calibration sont identiques et sous-estiment (de moins de 1.5%) les valeurs de référence. Quelques tissus mous présentent un écart positif : la vessie pleine (+0.6%) et la vessie vide (+0.3 %).

Entre 980H et 1025H, au niveau de la jonction tissus adipeux-tissus mous, les deux courbes de calibration sont très proches (écarts  $< 0.1\%$ ) et les différences par rapport aux valeurs de référence sont inférieures à  $\pm 1.5\%$ . Pour le tissu adipeux n°3 (909H), l'écart est supérieur à -9% avec la courbe de calibration définie par Schneider U. et al. et inférieur à 1.5% pour celle définie par Schaffner et al. Enfin dans la zone des tissus pulmonaires, entre 800H et 930H, un seul facteur d'équivalence eau de référence permet de juger de la précision des deux courbes de calibration avec des écarts de l'ordre de -1.2%.

Pour 72 des tissus humains étudiés, les écarts entre les facteurs d'équivalence déterminés à partir de la courbe de calibration définie par Shaffner et al. et ceux de référence sont



(a)



(b)

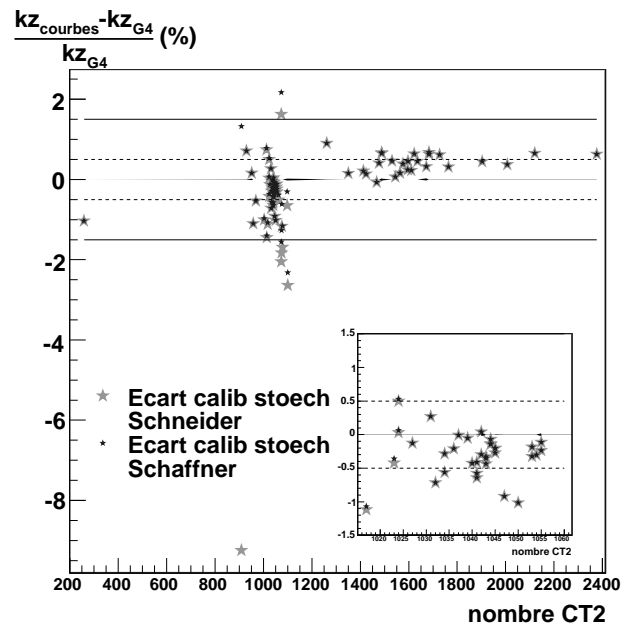


FIG. 7.4 – (a) La courbe de calibration définie par Schneider et al. est représentée par un trait plein et celle définie par Schaffner et al. par un trait pointillé. Sont également visualisés les facteurs d'équivalence eau de référence (disques) et ceux déterminés numériquement par Schneider et al. (cercles). (b) Ecart relatif associé. La zone grisée autour de 0 correspond à l'incertitude sur la détermination du  $k_z$  liée à la simulation. Les fenêtres situées en encart détaillent la gamme CT des tissus mous.

inférieurs à 1.5%. Les jonctions définies par Shaffner entre les tissus mous et organes divers et les tissus osseux améliorent la détermination des facteurs d'équivalence eau obtenus dans cette région par calibration stœchiométrique. La seule valeur de tissus adipeux connue dans la région entre 800H et 930H (930H) ne permet de conclure sur la courbe de calibration la plus précise pour cette région.

### 7.3 Détermination des compositions chimiques élémentaires à partir des nombres CT

Dans les deux méthodes précédentes, la composition chimique élémentaire de tissus humains est utilisée pour calculer le facteur d'équivalence eau et le nombre CT du tissu. Dans le cadre de simulations Monte-Carlo, de nombreux auteurs ont tenté de corréler les nombres CT avec les compositions chimiques élémentaires des tissus. En effet, le calcul de distribution de dose par simulation des interactions entre les faisceaux de particules et le patient nécessite la connaissance de la masse volumique et de la composition chimique des tissus. Pour corréler les nombres CT avec les compositions chimiques élémentaires des tissus, la gamme des nombres CT est divisée en différents groupes. Pour chaque groupe, la composition chimique élémentaire des tissus est constante et issue des données de la littérature. La variation de masse volumique en fonction des nombres CT est obtenue à l'aide d'une courbe de calibration spécifique au scanner utilisé. Cette méthode présente deux inconvénients. Premièrement, les seuils utilisés pour déterminer les groupes sont arbitraires et fonction des auteurs. Il faut ensuite définir le nombre de groupes nécessaire pour atteindre la précision requise lors de l'utilisation clinique de calcul de dose par Monte-Carlo.

#### 7.3.1 Détermination des compositions chimiques élémentaires à partir des nombres CT

Schneider W et al. proposent de déterminer ces compositions à partir d'une calibration stœchiométrique des nombres CT [Schneider *et al.*, 2000]. Les nombres CT sont calculés à l'aide des équations 3.1 et 3.2. Les nombres CT de 16 matériaux sont mesurés au scanner. Ces matériaux sont les mêmes que ceux utilisés par Jäkel et al (tableau 7.1). Les coefficients K spécifiques au scanner sont ensuite déterminés en ajustant les nombres CT mesurés à l'équation 3.2 par la méthode des moindres carrés. Chaque tissu de masse volumique  $\rho$ , avec une proportion  $\omega_i$  de chaque élément  $i$  et de nombre CT  $CT$  est ensuite considéré comme un mélange de deux composants. Les données de chaque composant sont notées  $(\rho_1, \omega_{1,i}, CT_1)$  et  $(\rho_2, \omega_{2,i}, CT_2)$  avec  $CT_1 < CT_2$ . La relation entre les paramètres tissulaires (masse volumique et composition chimique) du tissu et son nombre CT est alors donnée par Schneider W et al. :

$$\rho = \frac{\rho_1 CT_2 - \rho_2 CT_1 + (\rho_2 - \rho_1) CT}{CT_2 - CT_1} \quad (7.6)$$

$$\omega_i = \frac{\rho_1 (CT_2 - CT)}{(\rho_1 CT_2 - \rho_2 CT_1) + (\rho_2 - \rho_1) CT} (\omega_{1,i} - \omega_{2,i}) + \omega_{2,i} \quad (7.7)$$

avec  $CT_1 \leq CT \leq CT_2$ .

Les tissus osseux sont considérés comme un mélange de moelle osseuse et d'os en différentes proportions [Woodard & White, 1986]. L'os correspond à l'os cortical et la moelle osseuse est définie comme un mélange proportionnel de moelle rouge (érythrocytes ou hématies) et de moelle jaune (leucocytes) :

$$\rho = (1.017 + 0.592 \times 10^{-3}CT) \text{ g cm}^{-3} \quad (7.8)$$

$$\omega_i = \frac{1524 - CT}{1566 + 0.92CT}(\omega_{mo,i} - \omega_{os,i}) + \omega_{os,i} \quad (7.9)$$

avec  $-22H \leq CT \leq 1524H$  et  $\omega_{mo,i}$  et  $\omega_{os,i}$  les poids respectifs pour la moelle osseuse et l'os cortical. Ces relations ne sont toutefois utilisées que pour  $CT > 100H$ , car ils n'existent pas de tissus osseux avec un nombre CT inférieur à 100H.

Pour les tissus mous, il n'existe pas de relation simple entre les paramètres tissulaires et le nombre CT. En effet, ces tissus sont composés essentiellement non pas de deux mais de trois composants : l'eau, la graisse et les protéines. La proportion de graisse et d'eau dans les tissus mous en fonction des nombres CT permet toutefois de les diviser en deux catégories. La première les considère comme un mélange de tissu adipeux 3 (ta3) et de glande surrénale (gs) et la deuxième comme un mélange de paroi intestinale (pi) et de tissu conjonctif (tc) :

$$\rho = (1.018 + 0.893 \times 10^{-3}CT) \text{ g cm}^{-3} \quad (7.10)$$

$$\omega_i = \frac{0.93(14 - CT)}{114 + 0.1CT}(\omega_{ta3,i} - \omega_{gs,i}) + \omega_{ta3,i} \quad (7.11)$$

avec  $-98H \leq CT \leq 14H$  et

$$\rho = (1.003 + 1.169 \times 10^{-3}CT) \text{ g cm}^{-3} \quad (7.12)$$

$$\omega_i = \frac{1.03(100 - CT)}{77 + 0.09CT}(\omega_{pi,i} - \omega_{tc,i}) + \omega_{pi,i} \quad (7.13)$$

avec  $23H \leq CT \leq 100H$ .

Une valeur de masse volumique de  $1.03 \text{ g cm}^{-3}$  permet de réaliser la jonction entre 14H et 23H.

Pour la conversion des nombres CT en compositions élémentaires, la gamme des nombres CT est divisée en 24 intervalles. L'intervalle entre -1000H et -950H utilise la composition de l'air. L'intervalle jusqu'à -120H correspond à la composition pulmonaire. Les 5 intervalles suivant jusqu'à 18H utilisent un ajustement de l'équation 7.11. Entre 19H et 80H, la moyenne de la composition de tous les tissus de la gamme est utilisée. La composition élémentaire du tissu conjonctif est utilisée entre 80H et 120H. Enfin les intervalles supérieurs

à 120H utilisent un ajustement de l'équation 7.9. Les compositions résultantes pour ces 24 intervalles sont données dans le tableau 7.3.

<i>CT (H)</i>	$\omega_i(\text{pp})$											
	H	C	N	O	Na	Mg	P	S	Cl	Ar	K	Ca
-1000--950			75.5	23.2						1.3		
-950--120	10.3	10.5	3.1	74.9	0.2		0.2	0.3	0.3		0.2	
-120--83	11.6	68.1	0.2	19.8	0.1			0.1	0.1			
-82--53	11.3	56.7	0.9	30.8	0.1			0.1	0.1			
-52--23	11.0	45.8	1.5	41.1	0.1		0.1	0.2	0.2			
-22--7	10.8	35.6	2.2	50.9			0.1	0.2	0.2			
8-18	10.6	28.4	2.6	57.8			0.1	0.2	0.2		0.1	
19-80	10.3	13.4	3.0	72.3	0.2		0.2	0.2	0.2		0.2	
80-120	9.4	20.7	6.2	62.2	0.6			0.6	0.3			
120-200	9.5	45.5	2.5	35.5	0.1		2.1	0.1	0.1		0.1	4.5
200-300	8.9	42.3	2.7	36.3	0.1		3.0	0.1	0.1		0.1	6.4
300-400	8.2	39.1	2.9	37.2	0.1		3.9	0.1	0.1		0.1	8.3
400-500	7.6	36.1	3.0	38.0	0.1	0.1	4.7	0.2	0.1			10.1
500-600	7.1	33.5	3.2	38.7	0.1	0.1	5.4	0.2				11.7
600-700	6.6	31.0	3.3	39.4	0.1	0.1	6.1	0.2				13.2
700-800	6.1	28.7	3.5	40.0	0.1	0.1	6.7	0.2				14.6
800-900	5.6	26.5	3.6	40.5	0.1	0.2	7.3	0.3				15.9
900-1000	5.2	24.6	3.7	41.1	0.1	0.2	7.8	0.3				17.0
1000-1100	4.9	22.7	3.8	41.6	0.1	0.2	8.3	0.3				18.1
1100-1200	4.5	21.0	3.9	42.0	0.1	0.2	8.8	0.3				19.2
1200-1300	4.2	19.4	4.0	42.5	0.1	0.2	9.2	0.3				20.1
1300-1400	3.9	17.9	4.1	42.9	0.1	0.2	9.6	0.3				21.0
1400-1500	3.6	16.5	4.2	43.2	0.1	0.2	10.0	0.3				21.9
1500-1600	3.4	15.5	4.2	43.5	0.1	0.2	10.3	0.3				22.5

TAB. 7.3 – *Compositions chimiques élémentaires associées aux 24 intervalles de nombre CT définis par Schneider W et al.*

Cette méthode de calibration stœchiométrique des paramètres tissulaires (masse volumique et composition élémentaire) en fonction des nombres CT ne nécessite pas d'interpolation contrairement à la calibration stœchiométrique définie par Schneider U. et al. Elle est donc a priori plus simple et plus précise.

### 7.3.2 Evaluation de la conversion des nombres CT en compositions chimiques élémentaires

Les nombres CT des 77 tissus humains étudiés ont été utilisés pour définir 61 tissus effectifs avec des compositions élémentaires définies à partir du tableau 7.3 et des masses volumiques définies à l'aide des formules 7.8, 7.10 et 7.12. Les courbes d'énergie déposée de ces tissus effectifs ont été simulées avec GEANT4, pour un faisceau de protons de 135 MeV. Les facteurs d'équivalence eau obtenus à partir de ces courbes sont visualisés sur la figure

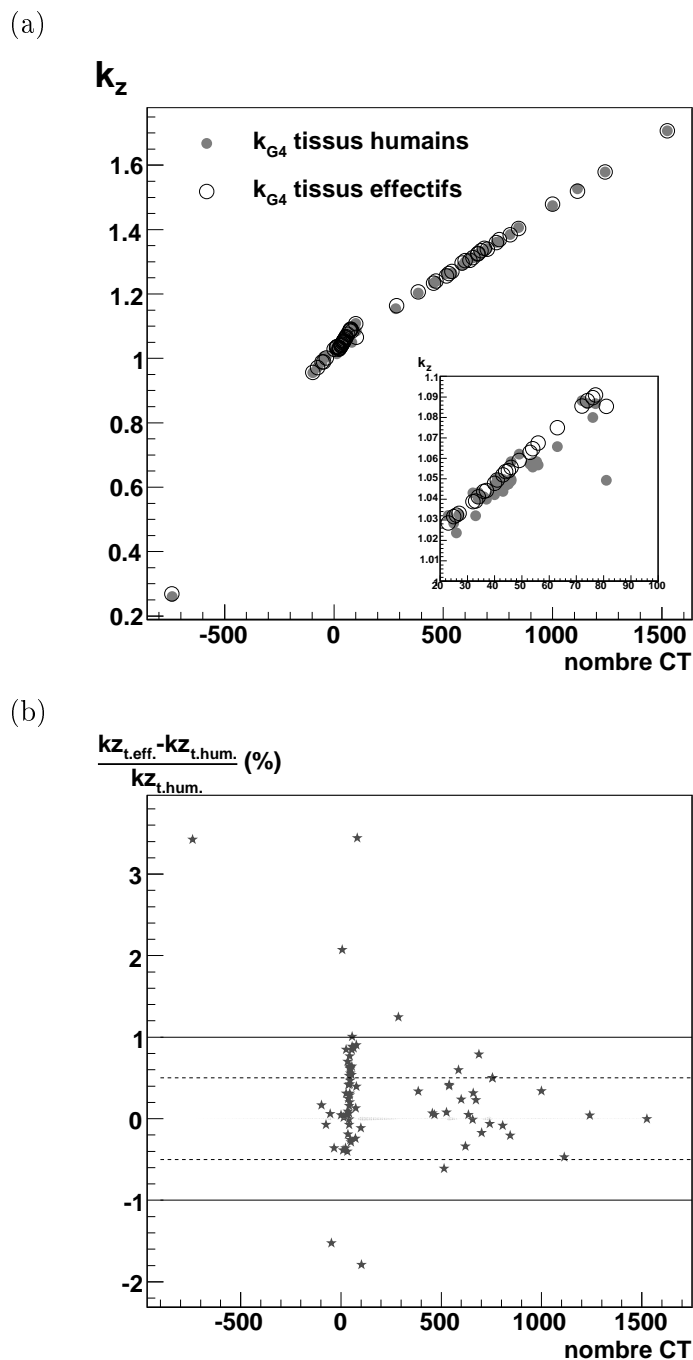


FIG. 7.5 – (a) Facteurs d'équivalence eau de référence (disques) et facteurs obtenus pour les tissus effectifs de compositions chimiques élémentaires calculées à partir des nombres CT (cercles). La fenêtre située en encart détaille la gamme CT des tissus mous. (b) Ecarts relatifs. La zone grisée autour de 0 correspond à l'incertitude sur la détermination du  $k_z$  liée à la simulation.

7.5. Ces valeurs ont été comparées aux facteurs d'équivalence eau des 77 tissus humains de référence. Les écarts observés sur la figure 7.5 sont compris entre  $\pm 1\%$ . Quelques tissus ont un écart compris entre  $\pm 1\%$  et  $\pm 2\%$  (moelle jaune, liquide céphalo-rachidien, le cartilage et l'os spongieux) tandis que la thyroïde et le poumon gonflé d'air ont un écart supérieur à  $3\%$ .

## 7.4 Incertitudes liées à l'acquisition des nombres CT

Dans le chapitre précédent, le facteur  $k_z$  a été déterminé pour chaque tissu à l'aide de simulations utilisant la composition chimique élémentaire du tissu. Un nombre CT unique a ensuite été calculé à partir de cette composition. Or plusieurs nombres CT peuvent être attribués au même tissu lors d'une acquisition scanner. De plus, l'acquisition des nombres CT est entachée d'incertitudes.

Les principales causes d'incertitudes lors de l'acquisition des nombres CT sont l'uniformité de réponse du scanner, la taille du volume et la position du tissu dans le volume. La combinaison de ces trois incertitudes permet de déterminer pour chaque nombre CT un intervalle d'incertitude associé (cf §3.2.2).

Pour chaque tissu (ou nombre CT), la variation du facteur d'équivalence eau sur l'intervalle d'incertitude a été calculée (cf. figure 7.6). Cet écart en pourcentage par rapport à la valeur du  $k_z$  du tissu est représenté sur la figure 7.6. Il correspond à la différence entre le  $k_z$  maximal et le  $k_z$  minimal sur l'intervalle d'incertitude associé au nombre CT du tissu, divisé par le  $k_z$  du tissu.

Le pourcentage d'incertitude sur la valeur de  $k_z$  varie de 0 à  $2.2\%$  sur toute la gamme des nombres CT. Ces écarts peuvent compromettre la différenciation tissulaire à partir des nombres CT et induire des erreurs dans le calcul des distributions de dose.

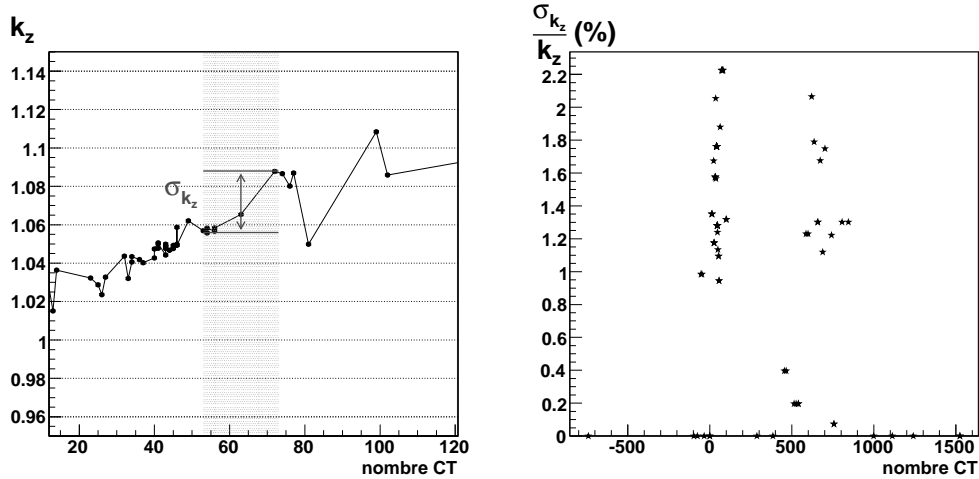


FIG. 7.6 – Pourcentage d'incertitude sur la détermination du facteur d'équivalence eau lié aux incertitudes lors de l'acquisition des nombres CT.

## 7.5 Conclusion

Les performances de trois méthodes permettant de déterminer le facteur d'équivalence eau d'un tissu à partir de son nombre CT ont été évaluées en comparant leurs résultats aux valeurs obtenues à l'aide de GEANT4.

La méthode basée sur les mesures des parcours relatifs dans des matériaux équivalents tissu donne les résultats les plus éloignés par rapport aux valeurs de référence (plus de 2%). Le calcul des pouvoirs d'arrêt à partir des compositions chimiques des tissus permet d'obtenir des facteurs d'équivalence eau plus proches de notre référence, avec des écarts de l'ordre de +0.5% pour les tissus osseux,  $\pm 0.5\%$  pour les tissus mous, 0.8% pour le tissu adipeux et -1% pour le tissu pulmonaire. Enfin la méthode basée sur la conversion des nombres CT en compositions chimiques élémentaires permet de déterminer des facteurs équivalents eau avec un écart de  $\pm 0.5\%$  pour les structures osseuses et les tissus mous et d'environ  $\pm 1\%$  pour les tissus adipeux et pulmonaires. Ces résultats sont similaires à ceux obtenus à partir de la courbe de calibration stœchiométrique définie par Schaffner et al.

Les pouvoirs d'arrêt calculés à partir des compositions chimiques sont les plus proches de ceux déterminés à partir des simulations. Toutefois cette comparaison n'a porté que sur 31 des 77 tissus humains et doit donc être complétée.

Aux erreurs de détermination s'ajoutent les incertitudes sur la mesure des nombres CT. Selon le nombre CT, ces incertitudes engendrent une erreur pouvant atteindre 2% du facteur équivalence eau de référence. Ainsi  $k_z$  peut être estimé par :

$$k_z = k_{z,GEANT4} + \text{erreurs systématiques liées à la méthode de détermination (\%)} \\ \pm \text{incertitudes dues au nombre CT (\%)}$$

Ce sont donc les incertitudes sur l'acquisition des nombres CT qui limitent la précision sur la détermination du facteur d'équivalence eau. Les erreurs et incertitudes associées à la détermination du facteur d'équivalence eau devront être prises en compte lors de son utilisation.





## Chapitre 8

# Conversion des courbes d'énergie déposée en courbes équivalentes

Le facteur d'équivalence eau  $k_z$  est utilisé pour convertir les courbes d'énergie déposée dans l'eau en courbes d'énergie déposée équivalentes tissu ou les courbes d'énergie déposée dans un tissu en courbes d'énergie déposée équivalentes eau. Ces recalages supposent que la forme des courbes d'énergie déposée dépende peu ou pas de la composition chimique des tissus. Ils nécessitent également une détermination précise du facteur  $k_z$ . Or aux faibles erreurs liées à la technique de détermination de  $k_z$  (<1%) s'ajoutent les incertitudes sur l'acquisition des nombres CT, ces dernières pouvant atteindre 2%.

Dans ce chapitre, les courbes d'énergie déposée équivalentes (eau ou tissu) déterminées à l'aide du facteur  $k_z$  issu des simulations GEANT4 sont comparées aux courbes d'énergie déposée de référence. Quatre indices ont été utilisés lors de la comparaison : un  $\chi^2$ , le gamma index, les écarts de position du pic de Bragg  $\Delta z_{max}$  et de l'énergie maximale déposée  $\Delta E_{d_{max}}$ . Les conséquences de l'utilisation d'un facteur  $k_z$  s'écartant de  $\pm 2\%$  par rapport à celui de référence ont été évaluées.

L'étude porte dans un premier temps sur les courbes d'énergie déposée obtenues dans un tissu homogène. Un faisceau de protons de 135 MeV et un faisceau de  $^{12}\text{C}$  de 290 MeV/A, de largeur initiale 0.5 mm et de distribution gaussienne en énergie 0.1 MeV ont été utilisés. Le nombre d'événements a été calculé de manière à déposer une dose au pic de Bragg d'environ 1 Gy (soit une fluence de protons par  $\text{mm}^2$  de 2 millions et une fluence d'ions  $^{12}\text{C}$  par  $\text{mm}^2$  de 100 000).

Une configuration plus complexe composée de couches parallèles de tissus a également été étudiée.

### 8.1 Méthodologie

#### 8.1.1 Hypothèse de calcul

La courbe équivalente tissu (t) est obtenue à partir de la courbe d'énergie déposée dans l'eau (e) selon l'équation :

$$E_{d_t}(z_t) = k_z \times E_{d_e}(z_t \times k_z) \quad (8.1)$$

avec  $k_z$  facteur d'équivalence eau du tissu.

Cette conversion suppose que les rapports entre les pouvoirs d'arrêt linéiques à deux profondeurs données dépendent peu ou pas de la composition chimique des tissus.

Afin de valider cette hypothèse, le rapport de l'énergie maximale déposée sur l'énergie maximale à l'entrée a été calculé pour tous les tissus. Du fait de la forte variation de la courbe d'énergie déposée à l'entrée du matériau, l'énergie déposée à l'entrée a été définie comme étant l'énergie déposée à 0.1% de la position de l'énergie maximale déposée (figure 8.1).

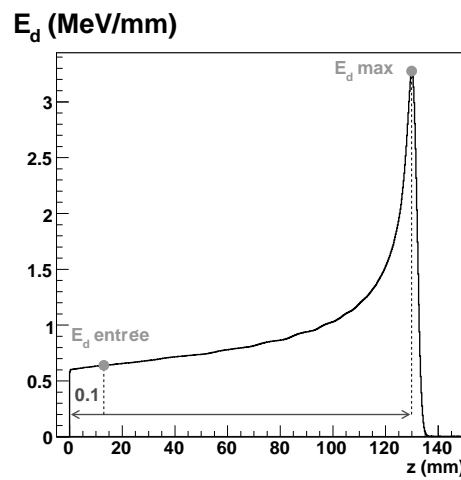


FIG. 8.1 – Définition de l'énergie déposée à l'entrée du matériau pour un faisceau de protons de 135 MeV dans l'eau.

Les rapports des énergies déposées pour 77 tissus humains ont été reportés sur la figure 8.2 pour les faisceaux de protons et  $^{12}\text{C}$ .

Pour les ions  $^{12}\text{C}$ , la variation du rapport des énergies déposées en fonction des tissus est plus importante que la variabilité statistique. Elle est également plus importante que la variation du rapport des énergies déposées observée pour le faisceau de protons. Cette variation est due à la sensibilité aux processus nucléaires de l'énergie maximale et donc aux compositions chimiques élémentaires des tissus. Pour les deux faisceaux, le rapport des énergies déposées varie en fonction du tissu. Entre l'os crânien (nombre CT = 999) et la matière blanche (nombre CT = 34), ce rapport varie d'environ 3% pour le faisceau de protons et d'environ 1% pour le faisceau de  $^{12}\text{C}$ . La forme des courbes d'énergie déposée dépend donc de la composition chimique des tissus.

La correction d'équivalence eau est toutefois utilisée en routine clinique. Les facteurs de conversion dépendent alors de la méthode utilisée pour leur détermination. Dans les paragraphes suivants, nous allons évaluer les erreurs que la correction d'équivalence eau induit sur les calculs de dépôt d'énergie.

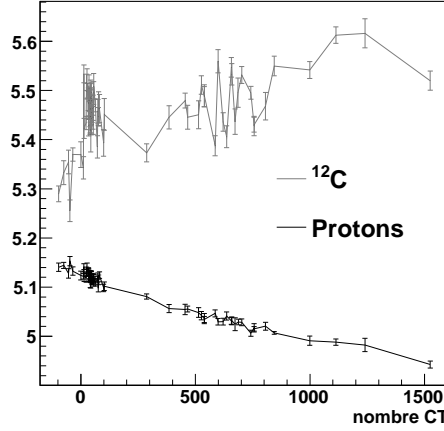


FIG. 8.2 – *Rapports de l'énergie maximale déposée sur l'énergie déposée à l'entrée pour 77 tissus humains.*

### 8.1.2 Comparaison des courbes équivalentes

Afin d'évaluer quantitativement les différences entre la courbe de référence simulée (s) et la courbe calculée (c), deux indices ont été utilisés : un  $\chi^2$  et le gamma index.

Le  $\chi^2$  est exprimé en pourcentage par rapport à l'énergie maximale déposée de la courbe de référence :

$$\chi^2 = \frac{\sqrt{\sum (E_{ds} - E_{dc})^2 / NDF}}{E_{d_{max,s}}} (\%) \quad (8.2)$$

avec  $E_{ds}$  l'énergie déposée de référence issue de la simulation et composée de  $NDF$  points et  $E_{dc}$  la courbe d'énergie déposée équivalente calculée. Le  $\chi^2$  mesure un écart moyen en dose relative sur l'ensemble de la courbe d'énergie déposée.

Le gamma index a été développé initialement pour les comparaisons entre les distributions de dose mesurées et celles calculées lors de la recette des logiciels de planification de traitement en 3 dimensions. C'est une technique quantitative, utilisant un critère de validation unique et permettant ainsi d'unifier les comparaisons de distributions de dose. Ce critère unique permet d'évaluer une différence de dose et un DTA (distance-to-agreement), indépendamment du gradient de dose. Le DTA correspond à la distance entre le point mesuré et le point le plus proche de la distribution de dose calculée qui présente la même dose. Cette méthode permet ainsi de comparer une information de référence (dans notre cas les courbes d'énergie déposée issues de la simulation) avec des données calculées. Dans un espace composé de coordonnées en dose (ou énergie déposée) et en distance, la surface de validation forme une ellipse dont le centre est situé sur le point de mesure à valider et dont les axes sont déterminés par chaque critère de validation : le critère d'évaluation de la différence de dose  $\Delta D_M$  et celui du DTA  $\Delta d_M$ . La figure 8.3 donne une représentation géométrique du gamma index. Le point sur la courbe en pointillés correspond au point à

tester. L'ellipse visualise la zone de validité pour le gamma index 2%/2mm. Le point sur la courbe en trait plein visualise le point de la courbe de référence répondant aux critères de validation 2%/2mm.

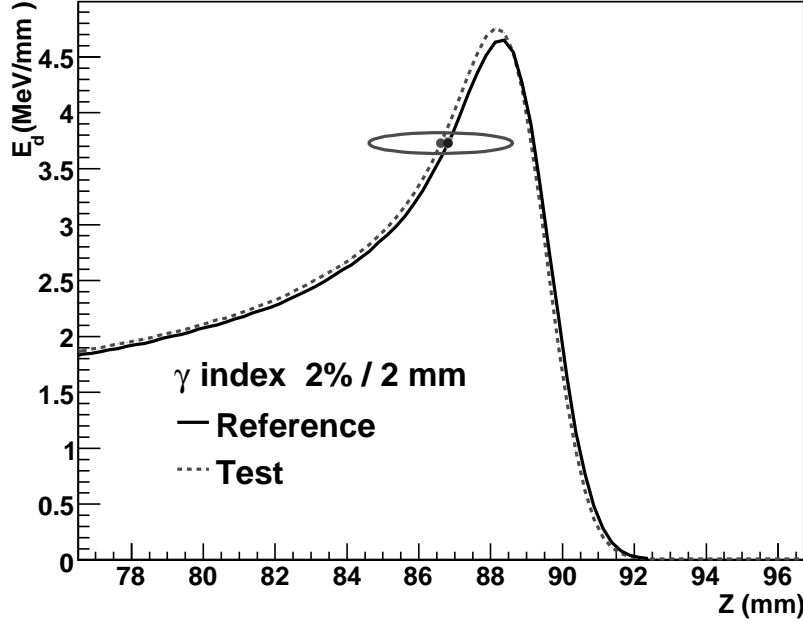


FIG. 8.3 – Représentation géométrique du gamma index.

Lorsque la distribution de dose calculée traverse l'ellipse, le calcul est validé pour le point de mesure considéré. La distance radiale minimale entre les points mesurés (m) et calculés (c) est nommé gamma index :

$$\gamma(r_m, r_c) = \min \Gamma(r_m, r_c) \forall r_c \quad (8.3)$$

avec

$$\Gamma(r_m, r_c) = \sqrt{\frac{r^2(r_m, r_c)}{\Delta d_m^2} + \frac{\delta^2(r_m, r_c)}{\Delta D_m^2}} \quad (8.4)$$

$$r(r_m, r_c) = |r_c - r_m| \quad (8.5)$$

$$\delta(r_m, r_c) = \frac{D_c(r_c) - D_m(r_m)}{D_{max}^{ref}} \times 100 \quad (8.6)$$

avec  $D_c(r_c)$  dose (ou énergie déposée) calculée au point  $r_c$ , soit la courbe d'énergie déposée à tester, et  $D_m(r_m)$  dose mesurée au point  $r_m$ , soit l'information de référence, dans notre cas les courbes d'énergie déposée issues de la simulation.

$\delta(r_m, r_c)$  est exprimé en pourcentage de la dose maximale (énergie maximale déposée) de la courbe de référence et  $r(r_m, r_c)$  en mm. Les régions où le gamma index est supérieur à 1 correspondent à des zones où le calcul ne remplit pas les critères de validation.

Du fait de sa définition, le gamma index dépend de la courbe prise pour référence (figure 8.4). Si la courbe de référence est la courbe 2, le maximum du pic de Bragg de la courbe à

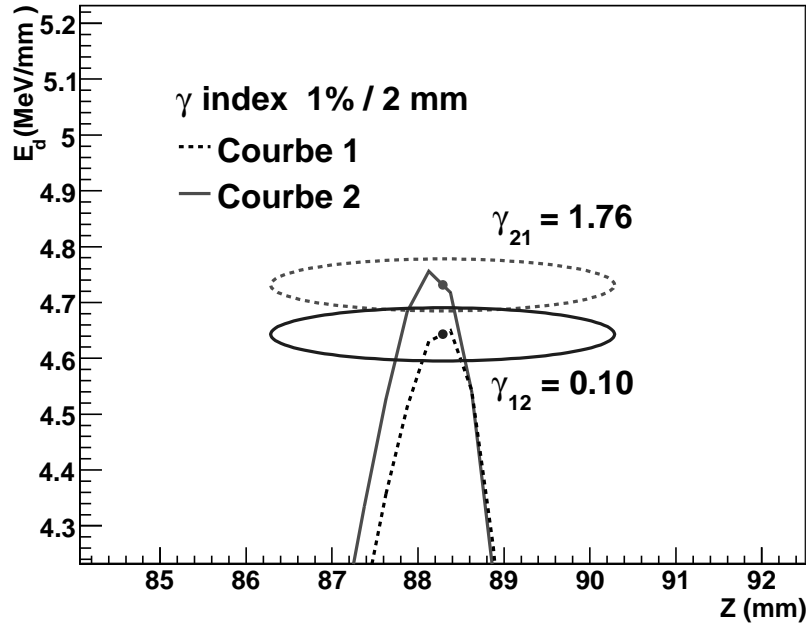


FIG. 8.4 – Dépendance de la valeur du gamma index en fonction de la courbe de référence. La courbe 1 est utilisée comme référence pour le  $\gamma_{2,1}$  et la courbe 2 pour le  $\gamma_{1,2}$ .

évaluer (courbe 1) se situe sous celui de la courbe de référence. Le point validant le critère de distance le plus proche sera présent sur la courbe 2. Dans ce cas, le gamma index ( $\gamma_{1,2}$ ) sera inférieur à 1. Si maintenant la courbe 1 est prise comme référence au pic de Bragg, il n'existe aucun point de la courbe 2 validant le gamma index ( $\gamma_{2,1}$ ), et sa valeur sera donc supérieure à 1.

Pour s'affranchir de la dépendance du gamma index à la définition de la courbe de référence, les valeurs et positions du maximum du pic de Bragg ont été déterminées pour chaque courbe. Les écarts entre l'énergie maximale déposée de la courbe équivalente calculée et celle de la courbe de référence et les écarts de position du pic de Bragg ont ainsi pu être calculés.

## 8.2 Tissu homogène

Les courbes d'énergie déposée équivalentes eau et équivalentes tissu ont été calculées pour 77 tissus humains. Seuls sont détaillés les résultats obtenus pour un tissu osseux, l'os crânien, un tissu mou, la matière blanche et un tissu adipeux, le tissu adipeux n°1. Dans un premier temps, les courbes d'énergie déposée équivalentes ont été calculées à l'aide du facteur  $k_z$  de référence. Dans un deuxième temps, nous avons évalué les conséquences de l'utilisation d'un facteur  $k_z$  s'écartant de  $\pm 2\%$  par rapport à celui de référence.

### 8.2.1 Faisceau de protons de 135 MeV

#### 8.2.1.1 $k_z$ de référence

Les courbes d'énergie déposée équivalente eau et équivalente tissu, obtenues à l'aide du facteur d'équivalence eau, pour un faisceau de protons de 135 MeV, ont été calculées pour l'os crânien et reportées sur la figure 8.5. Elles se superposent visuellement avec celles issues directement de la simulation GEANT4.

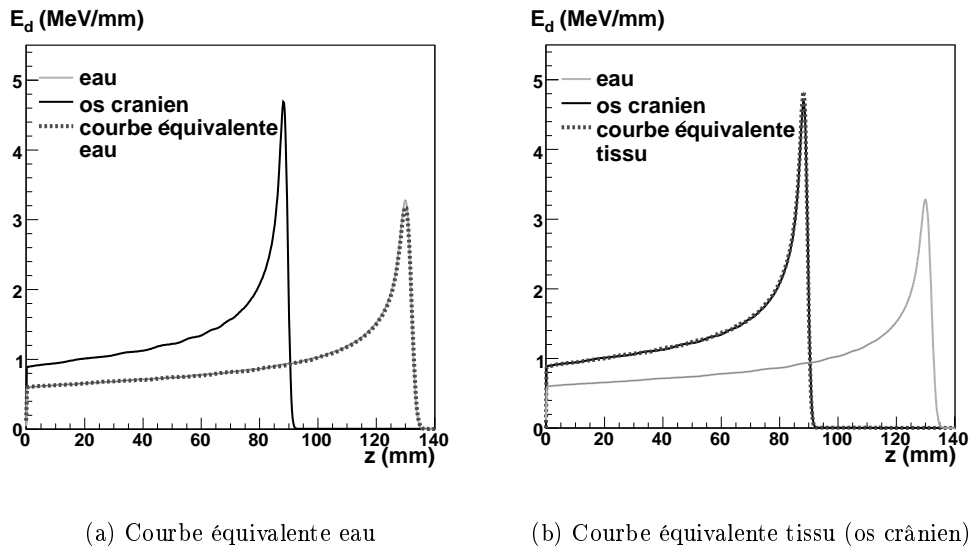


FIG. 8.5 – Courbes d'énergie déposée équivalentes eau et os pour un faisceau de protons de 135 MeV. Les courbes d'énergie déposée équivalentes (pointillés) sont calculées à partir de la courbe d'énergie déposée de référence (GEANT4) de l'eau (trait clair) ou de l'os crânien (trait foncé).

Plusieurs gamma index ont été utilisés afin d'évaluer quantitativement les différences entre les courbes équivalentes et celles de référence. Les courbes de gamma index sont visualisées sur la figure 8.6. Les valeurs de  $\chi^2$ , les différences d'énergie déposée et de position du pic de Bragg sont reportées sur cette même figure.

Le  $\chi^2$  est égal à 0.2% pour les deux courbes équivalentes. Cet écart est faible et signifie qu'en moyenne les courbes équivalentes diffèrent, en chacun de leurs points, seulement

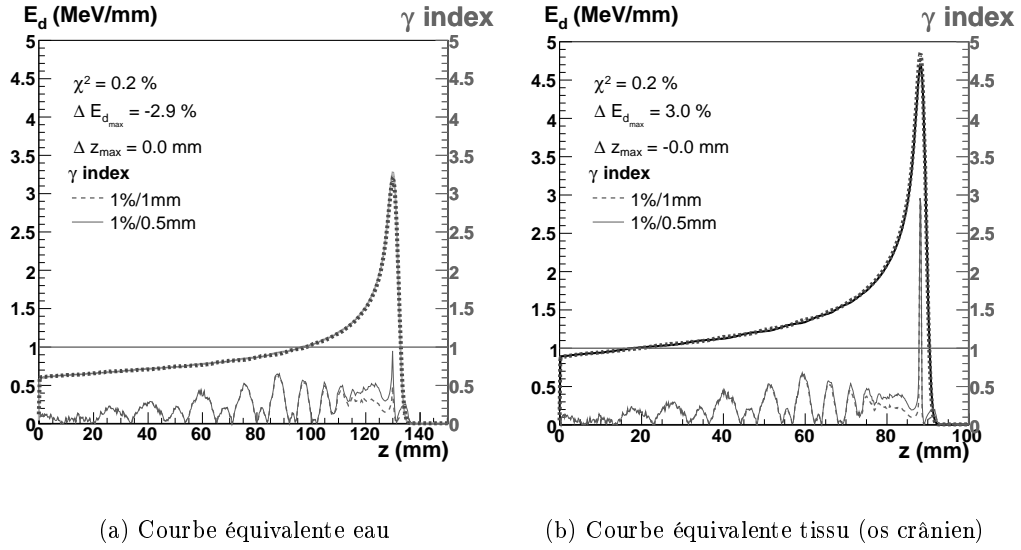


FIG. 8.6 – Comparaison des courbes d'énergie déposée équivalentes eau et tissu pour un faisceau de protons de 135 MeV dans l'os crânien. Le  $\chi^2$  et la différence d'énergie déposée au niveau du pic de Bragg ( $\Delta E_{d_{max}}$ ) sont exprimés en pourcentage par rapport à l'énergie maximale déposée de référence.

d'environ 0.2% de l'énergie maximale déposée des courbes de référence.

Le gamma index 1%/1mm est inférieur à 1 sur la totalité de la courbe équivalente eau. Une étude plus détaillée des critères de validation du gamma index, en faisant varier successivement les critères  $\Delta D_m$  et  $\Delta d_m$ , permet d'ajuster le gamma index à 1%/0.5mm. La courbe équivalente eau semble donc se superposer au demi millimètre près à celle de référence, avec des différences d'énergie déposée inférieures à 1%. Toutefois l'étude des énergies maximales déposées au niveau du pic de Bragg montre un écart d'environ 3% entre la courbe équivalente eau et celle de référence. Le gamma index n'est donc pas fiable au niveau du pic de Bragg. L'écart de positionnement des pics ( $z_{max}$ ) est nul.

Ces résultats indiquent que l'évaluation d'une courbe équivalente ne peut se faire à l'aide d'un seul facteur. Le  $\chi^2$  et le gamma index fournissent des informations globales sur l'ensemble de la courbe. Le  $\chi^2$  ne permet pas de détecter une différence ponctuelle. Le gamma index est limité par sa définition au niveau du pic de Bragg, mais donne des résultats satisfaisants dans les zones de faible gradient, en amont du pic de Bragg.

Pour la courbe équivalente tissu, le gamma index optimum est de 3%/0.5mm. Dans ce cas, le gamma index retranscrit bien la différence d'énergie déposée de 3% au niveau du pic de Bragg.

Les résultats obtenus pour un tissu mou (la matière blanche) sont présentés sur la figure 8.7. Les résultats sont similaires pour la courbe équivalente eau et la courbe équivalente tissu. Les valeurs du  $\chi^2$  et du gamma index sont très faibles et respectivement égales à 0.1% et 0.5%/0.5mm. Le pic de Bragg calculé est légèrement décalé par rapport à celui de référence (0.1 mm), avec une différence d'énergie déposée nulle. Les résultats sont similaires

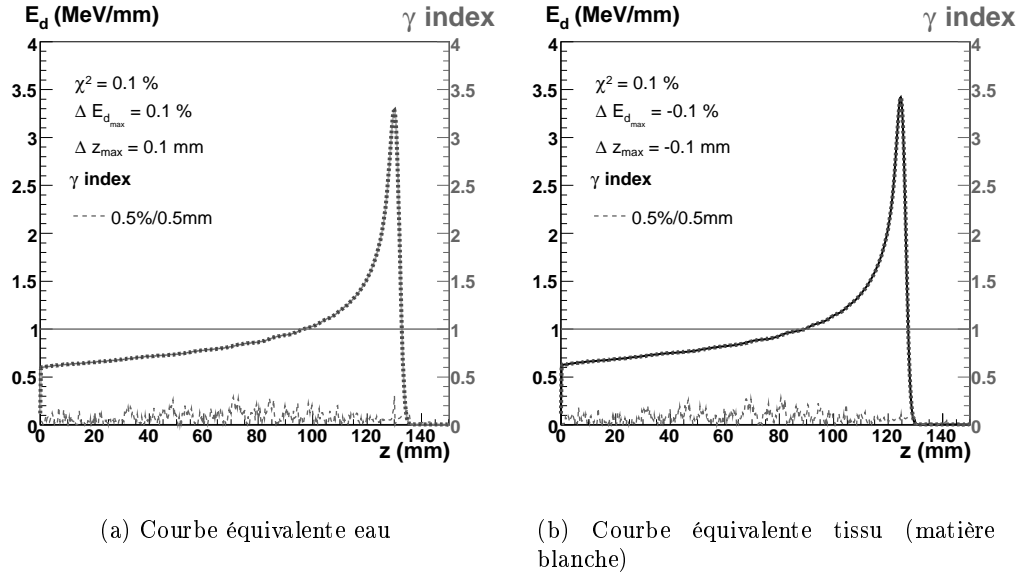


FIG. 8.7 – Comparaison des courbes d'énergie déposée équivalentes eau et tissu pour un faisceau de protons de 135 MeV dans la matière blanche.

dans le cas d'un tissu adipeux (figure 8.8), le pic de Bragg étant parfaitement recalé en position.

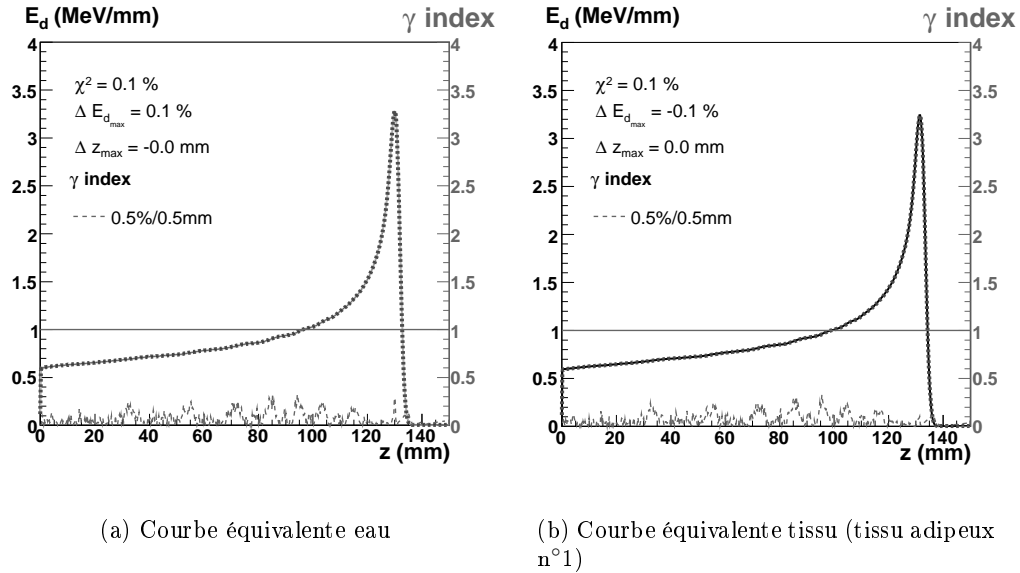


FIG. 8.8 – Comparaison des courbes d'énergie déposée équivalentes eau et tissu pour un faisceau de protons de 135 MeV dans le tissu adipeux n°1.



Les courbes équivalentes eau et tissu ont été évaluées pour 24 tissus humains supplémentaires répartis sur toute la gamme des nombres CT. Certains tissus ont été choisis du fait de leur nombre CT identiques (tissus mous) ou très proches (tissus osseux). D'autres tissus présentent une variation de leurs compositions chimiques élémentaires. Il en résulte 3 compositions (n°1, n°2 et n°3). Les résultats de ces évaluations sont reportés dans le tableau 8.1.

Pour un faisceau de protons de 135 MeV, l'utilisation du facteur d'équivalence eau permet d'obtenir des courbes équivalentes avec en moyenne, en chacun des points, une différence de moins de 0.2% de l'énergie maximale déposée par rapport aux courbes d'énergie déposée de référence.

Pour tous les tissus, les différences d'énergie déposée des courbes équivalentes, en amont du pic de Bragg, sont inférieures à 0.5%. Au niveau du pic de Bragg, la différence d'énergie déposée entre les courbes calculées et celles de référence est quasiment nulle pour les tissus mous et est d'environ 0.4% pour les tissus adipeux. Pour les tissus osseux, la différence d'énergie déposée au niveau du pic de Bragg est comprise entre 1% et 3% de l'énergie maximale déposée.

Pour différents tissus ayant le même nombre CT, les différences d'énergie déposée et de position sont similaires. Par exemple pour le coeur 2, le rein2 et le foie 1 de nombre CT 43, le  $\Delta E_{d_{max}}$  est de  $\pm 0.1\%$  et le  $\Delta z_{max}$  de  $\pm 0.2$  mm. De même, pour les tissus ayant différentes compositions chimiques élémentaires (n°1, n°2 et n°3) comme le foie et le muscle squelettique, les  $\Delta E_{d_{max}}$  et  $\Delta z_{max}$  sont similaires pour les 3 compositions.

Lorsque la transformation conduit à une compression de la courbe initiale, la différence d'énergie déposée de la courbe calculée par rapport à celle de référence est positive : l'énergie déposée calculée est alors surestimée par rapport à celle de référence. Ce phénomène se produit essentiellement pour les tissus osseux et adipeux, lorsque la valeur de  $k_z$  s'éloigne de 1.

Les écarts d'énergie déposée observés pour les tissus osseux s'expliquent par un facteur  $k_z$  plus important dans le cas des structures osseuses et donc des corrections plus importantes (en dilatation ou compression). Les compositions élémentaires des tissus mous et adipeux, plus proches de celle de l'eau que les structures osseuses peuvent également expliquer ces résultats. En effet, deux phénomènes qui dépendent fortement de la composition chimique du milieu influencent l'énergie maximale déposée au niveau du pic de Bragg : la diffusion des particules et les interactions nucléaires. Pour les structures osseuses, la présence de calcium conduit à diffuser les protons à plus grand angle et donc à étaler le pic de Bragg tout en abaissant l'énergie maximale déposée.

La précision de positionnement du pic de Bragg est de l'ordre de 1/10 de mm pour tous les tissus.

	CT	$k_{z,ref}$	Equivalence eau				Equivalence tissu			
	(H1)		$\chi^2$ (% $E_{d,max}$ )	$\Delta E_{d,max}$ (% $E_{d,max}$ )	$\Delta z_{max}$ (mm)	$\gamma$ index (%/mm)	$\chi^2$ (% $E_{d,max}$ )	$\Delta E_{d,max}$ (% $E_{d,max}$ )	$\Delta z_{max}$ (mm)	$\gamma$ index (%/mm)
Tissu adipeux 3	-97	0.955	0.1	0.4	0.2	0.5/0.5	0.1	-0.4	-0.2	0.5/0.5
Tissu adipeux 2	-75	0.972	0.1	0.4	0.0	0.5/0.5	0.1	-0.4	0.0	0.5/0.5
Tissu adipeux 1	-54	0.988	0.1	0.1	0.0	0.5/0.5	0.1	-0.1	0.0	0.5/0.5
Glande mammaire 2	0	1.028	0.0	0.0	0.0	0.5/0.5	0.0	0.0	0.0	0.5/0.5
Paroi intestinale	23	1.032	0.0	0.1	0.1	0.5/0.5	0.0	-0.1	-0.1	0.5/0.5
Matière blanche	34	1.043	0.1	0.1	0.1	0.5/0.5	0.1	-0.1	-0.1	0.5/0.5
Prostate	34	1.040	0.0	0.0	0.0	0.5/0.5	0.0	0.0	0.0	0.5/0.5
Muscle squelettique 1	40	1.047	0.1	-0.1	0.1	0.5/0.5	0.0	0.1	-0.1	0.5/0.5
Muscle squelettique 2	43	1.047	0.1	-0.1	0.1	0.5/0.5	0.1	0.1	-0.1	0.5/0.5
Muscle squelettique 3	44	1.047	0.0	-0.1	0.1	0.5/0.5	0.0	0.1	-0.1	0.5/0.5
Coeur 2	43	1.050	0.1	0.0	0.2	0.5/0.5	0.1	0.0	-0.2	0.5/0.5
Rein 2	43	1.049	0.0	-0.1	0.0	0.5/0.5	0.0	0.1	0.0	0.5/0.5
Foie 1	43	1.049	0.0	-0.1	0.1	0.5/0.5	0.0	0.1	-0.1	0.5/0.5
Foie 2	53	1.057	0.0	-0.2	0.0	0.5/0.5	0.0	0.2	0.0	0.5/0.5
Foie 3	63	1.066	0.0	0.0	0.1	0.5/0.5	0.0	0.0	-0.1	0.5/0.5
Trachée	54	1.056	0.1	-0.1	0.1	0.5/0.5	0.1	0.1	-0.1	0.5/0.5
Rate	54	1.058	0.1	0.0	0.1	0.5/0.5	0.1	0.0	-0.1	0.5/0.5
Peau 3	77	1.087	0.1	-0.1	0.1	0.5/0.5	0.1	0.1	-0.1	0.5/0.5
Sternum	385	1.203	0.1	-1.2	0.2	0.5/0.5	0.1	1.3	-0.2	2/0.5
Os iliaque féminin	621	1.309	0.1	-2.0	0.2	0.5/0.5	0.1	2.0	-0.2	2/0.5
Humérus	756	1.362	0.2	-2.2	0.0	1/0.5	0.2	2.2	0.0	3/0.5
Clavicule	756	1.362	0.2	-2.3	0.0	1/0.5	0.2	2.3	0.0	3/0.5
Humérus (axe)	806	1.385	0.2	-2.2	0.1	1/0.5	0.2	2.2	-0.1	3/0.5
Côtes 10ème	844	1.407	0.2	-2.4	0.1	1/0.5	0.2	2.4	0.0	3/0.5
Crâne	999	1.474	0.2	-2.9	0.0	1/0.5	0.2	3.0	0.0	3/0.5
Mandibule	1113	1.527	0.2	-3.0	0.1	1/0.5	0.2	3.0	-0.1	3/0.5
Fémur (axe)	1240	1.579	0.2	-3.1	0.2	1/0.5	0.2	3.2	-0.1	4/0.5

TAB. 8.1 – *Comparison des courbes équivalentes de 27 tissus humains répartis sur la gamme des nombres CT, pour un faisceau de protons de 135 MeV.*

### 8.2.1.2 Erreurs induites par les incertitudes sur $k_z$

Afin d'évaluer l'influence des erreurs et incertitudes sur la détermination de  $k_z$ , les courbes équivalentes eau et tissu ont été calculées avec des valeurs de  $k_z$  de  $\pm 0.5\%$  à  $\pm 2\%$  par rapport à la valeur de référence. Les écarts entre les courbes équivalentes et la courbe de référence issue de la simulation GEANT4 ont été évalués à l'aide du  $\chi^2$ , du gamma index et des différences d'énergie déposée et de position du pic de Bragg.

Les variations du  $\chi^2$  en fonction de la valeur de  $k_z$  pour les courbes équivalentes eau et équivalentes tissu dans le cas de l'os crânien sont représentées sur la figure 8.9.

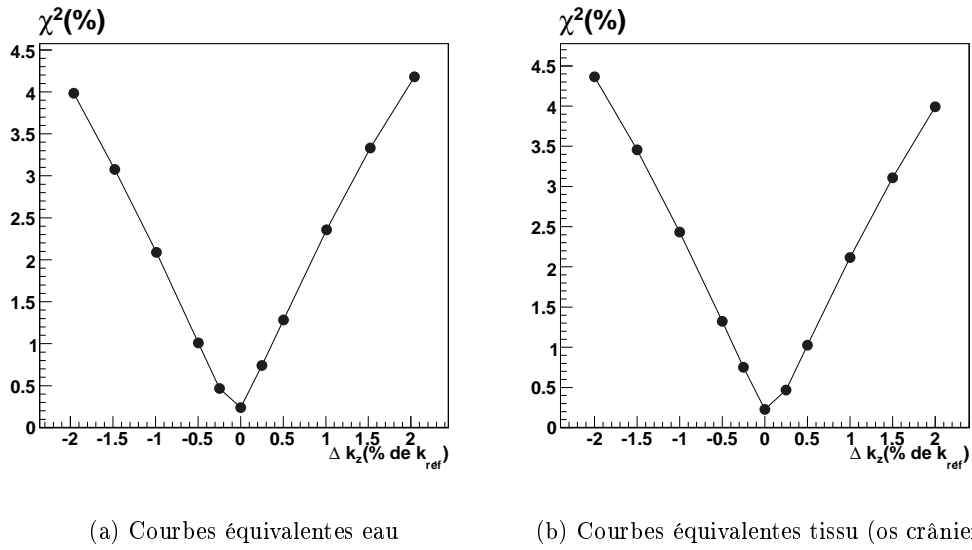


FIG. 8.9 – Variations du  $\chi^2$  en fonction de  $k_z$  pour un faisceau de protons de 135 MeV dans l'os crânien.

Pour les deux courbes équivalentes, la valeur de  $\chi^2$  passe de 0.2% à plus de 2% lorsque  $k_z$  varie de  $\pm 1\%$  et à 4% lorsque  $k_z$  varie de  $\pm 2\%$ . Pour la courbe équivalente eau, les valeurs de  $\chi^2$  sont plus importantes pour des variations positives de  $k_z$ . Inversement, pour la courbe équivalente tissu, les valeurs de  $\chi^2$  sont plus importantes pour des variations négatives de  $k_z$ . Pour les deux courbes équivalentes, un écart moyen sur les courbes d'énergie déposée de moins de 2% nécessite donc d'avoir une incertitude dans la détermination de  $k_z$  inférieure à 1%.

La valeur de  $\chi^2$  minimale est obtenue avec le facteur d'équivalence eau de référence, ce qui valide la méthodologie utilisée pour déterminer ce facteur de référence.

Les courbes équivalentes tissu calculées avec des facteurs d'équivalence eau s'écartant de  $\pm 1\%$  et  $\pm 2\%$  par rapport au facteur  $k_z$  de référence sont représentées sur la figure 8.10 pour le tissu osseux, la figure 8.11 pour le tissu mou et la figure 8.12 pour le tissu adipeux. Sur ces figures, la courbe calculée est en pointillés foncés et la courbe de référence en trait plein foncé. La valeur du gamma index pour chaque point de la courbe calculée est indiqué

par la courbe en pointillés clairs.

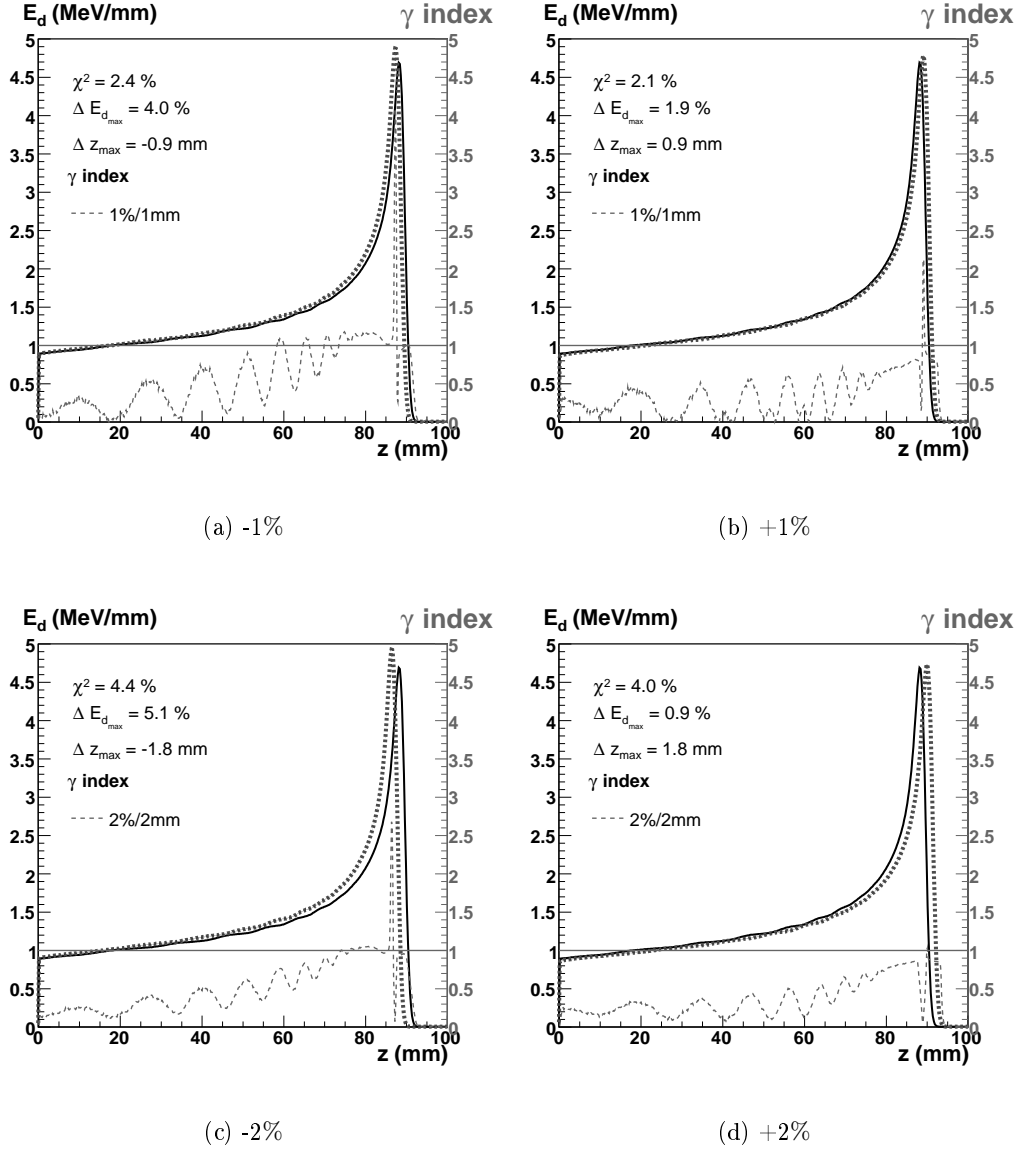


FIG. 8.10 – Variations du  $\chi^2$ , de l'énergie déposée, de la position du pic de Bragg et du  $\gamma$  index (pointillés clairs) en fonction de  $k_z$  pour la courbe équivalente tissu (pointillés foncés) d'un faisceau de protons de 135 MeV dans l'os crânien, par rapport à la courbe de référence (trait plein).

Pour le tissu osseux, les valeurs de  $\chi^2$  sont supérieures à 2% lorsque  $k_z$  varie de  $\pm 1\%$  et supérieures à 4% lorsque  $k_z$  varie de  $\pm 2\%$ . Un  $\Delta k_z$  de  $\pm 1\%$  par rapport à la valeur de référence entraîne un décalage du pic de Bragg d'environ 1 mm par rapport à la courbe de référence. Ce décalage est d'environ 2 mm pour un  $\Delta k_z$  de  $\pm 2\%$ . Plus la courbe initiale est comprimée, plus les différences d'énergie déposée au niveau du pic

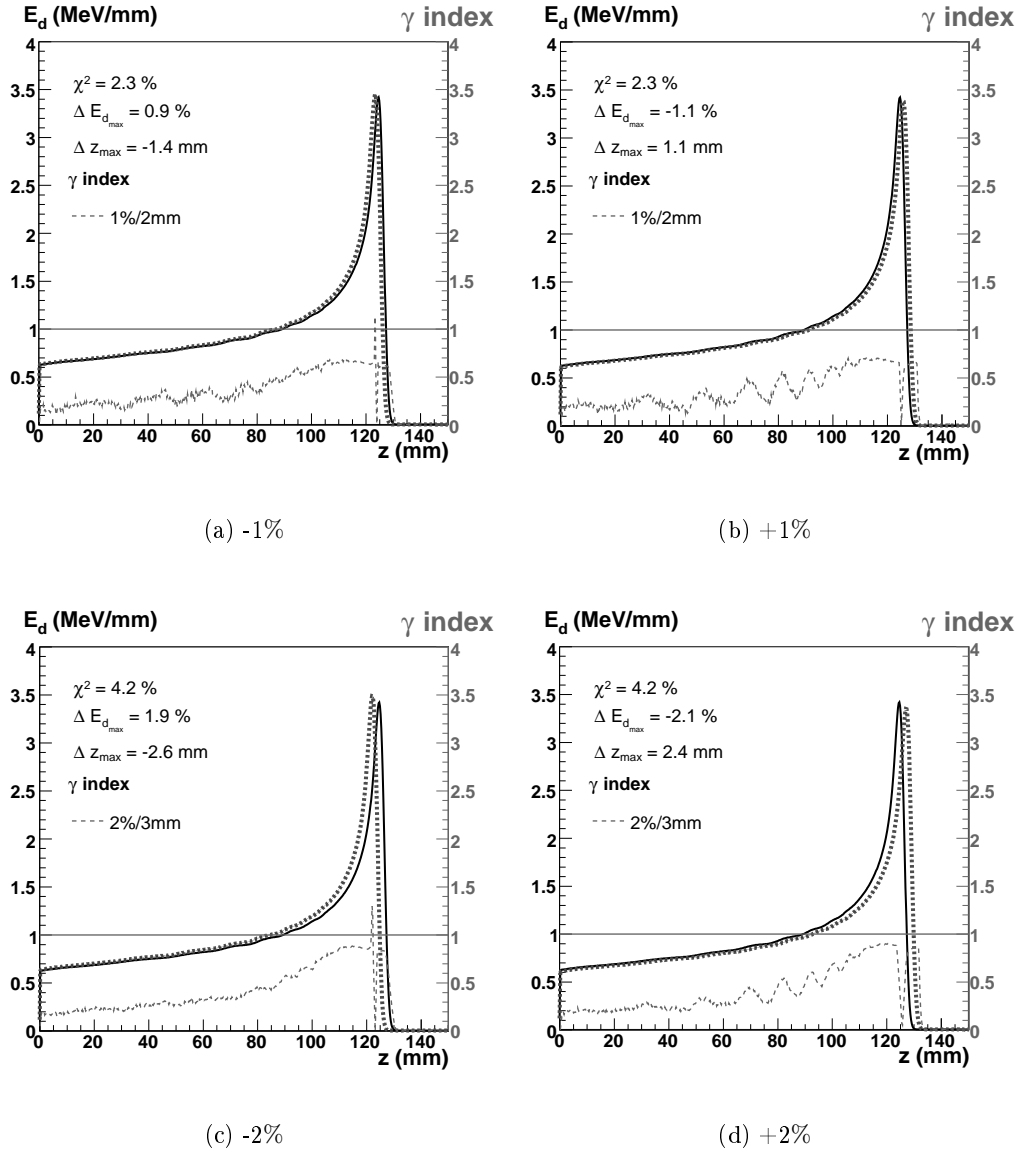


FIG. 8.11 – Variations du  $\chi^2$ , de l'énergie déposée, de la position du pic de Bragg et du  $\gamma$  index en fonction de  $k_z$  pour la courbe équivalente tissu d'un faisceau de protons de 135 MeV dans la matière blanche.

de Bragg augmentent. Inversement, une compression moindre de la courbe initiale entraîne une diminution des différences d'énergie déposée au niveau du pic de Bragg. Ceci s'explique par le fait que l'écart initial entre la courbe équivalente et la courbe de référence était déjà de 3% pour les tissus osseux.

Les résultats sont similaires pour le tissu mou (figure 8.11) et le tissu adipeux (figure 8.12). Les valeurs de  $\chi^2$  et les variations de différence d'énergie déposée au niveau du pic de Bragg augmentent avec le  $\Delta k_z$ . Le gamma index indique que les différences d'énergie déposée en amont du pic suivent la même évolution que pour le tissu osseux. Elles sont

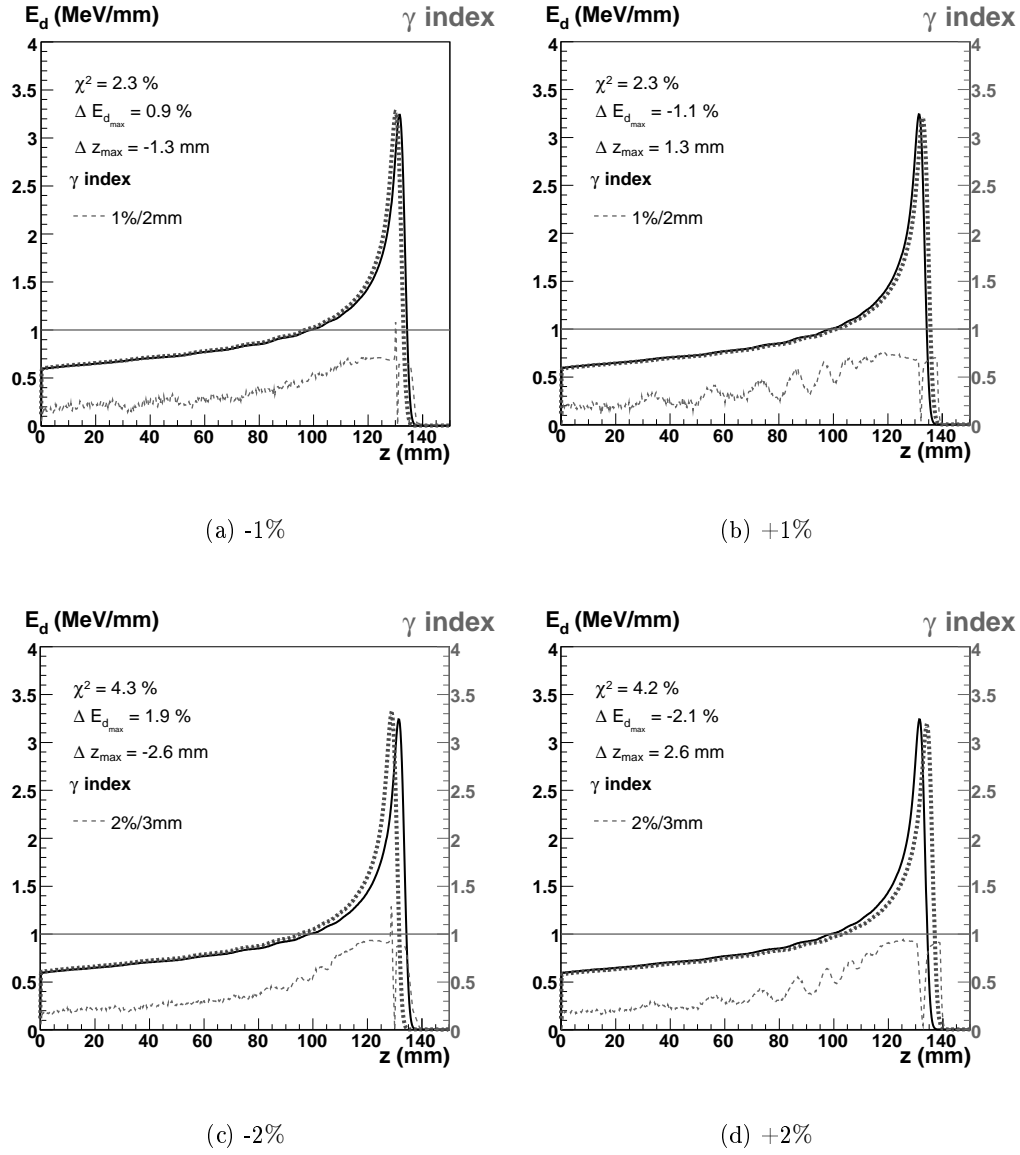


FIG. 8.12 – Variations du  $\chi^2$ , de l'énergie déposée, de la position du pic de Bragg et du  $\gamma$  index en fonction de  $k_z$  pour la courbe équivalente tissu d'un faisceau de protons de 135 MeV dans le tissu adipeux n° 1.

inférieures à 1% pour un  $\Delta k_z$  de  $\pm 1\%$  et inférieures à 2% pour un  $\Delta k_z$  de  $\pm 2\%$ . Les variations des écarts de positionnement des pics de Bragg sont plus importantes que celles observées avec le tissu osseux. Elles sont comprises entre 1 mm et 1.5 mm pour un  $\Delta k_z$  de  $\pm 1\%$  et sont d'environ 2.5 mm pour un  $\Delta k_z$  de  $\pm 2\%$ .

Pour 27 tissus humains répartis sur la gamme des nombres CT, l'évaluation des courbes équivalentes tissu en fonction des variations de  $k_z$  sont reportées dans le tableau 8.2.

	-1%			+1%		
	$\chi^2$ (% $E_{dmax}$ )	$\Delta E_{dmax}$ (% $E_{dmax}$ )	$\Delta z_{max}$ (mm)	$\chi^2$ (% $E_{dmax}$ )	$\Delta E_{dmax}$ (% $E_{dmax}$ )	$\Delta z_{max}$ (mm)
Tissu adipeux 3	2.3	0.7	-1.5	2.4	-1.3	1.2
Tissu adipeux 2	2.3	0.6	-1.4	2.4	-1.4	1.3
Tissu adipeux 1	2.3	0.9	-1.3	2.3	-1.1	1.3
Glande mammaire 2	2.3	1.1	-1.3	2.3	-0.9	1.3
Paroi intestinale	2.3	0.9	-1.3	2.3	-1.1	1.2
Matière blanche	2.3	0.9	-1.4	2.3	-1.1	1.1
Prostate	2.3	1.0	-1.3	2.3	-1.0	1.2
Muscle squelettique 1	2.3	1.1	-1.3	2.3	-0.9	1.2
Muscle squelettique 2	2.3	1.1	-1.4	2.3	-0.9	1.1
Muscle squelettique 3	2.3	1.1	-1.3	2.3	-0.9	1.2
Coeur 2	2.2	1.0	-1.4	2.3	-1.0	1.1
Rein 2	2.3	1.1	-1.3	2.3	-0.9	1.2
Foie 1	2.3	1.1	-1.3	2.3	-0.9	1.2
Foie 2	2.3	1.2	-1.3	2.3	-0.8	1.2
Foie 3	2.3	1.3	-1.2	2.3	-0.7	1.2
Trachée	2.3	1.1	-1.3	2.3	-0.9	1.1
Rate	2.3	1.0	-1.3	2.3	-1.0	1.1
Peau 3	2.2	1.1	-1.3	2.3	-0.9	1.1
Sternum	2.3	2.3	-1.2	2.3	0.3	0.9
Os iliaque féminin	2.3	3.0	-1.2	2.3	1.0	0.8
Humerus	2.4	3.2	-1.0	2.2	1.2	0.9
Clavicule	2.4	3.4	-1.0	2.2	1.3	0.9
Humérus (axe)	2.4	3.2	-1.0	2.2	1.2	0.9
Côtes 10ème	2.4	3.5	-1.0	2.2	1.4	0.9
Crâne	2.4	4.0	-0.9	2.1	1.9	0.9
Mandibule	2.4	4.1	-0.9	2.1	2.0	0.8
Fémur (axe)	2.4	4.3	-0.9	2.2	2.2	0.7
	-2%			+2%		
	$\chi^2$ (% $E_{dmax}$ )	$\Delta E_{dmax}$ (% $E_{dmax}$ )	$\Delta z_{max}$ (mm)	$\chi^2$ (% $E_{dmax}$ )	$\Delta E_{dmax}$ (% $E_{dmax}$ )	$\Delta z_{max}$ (mm)
Tissu adipeux 3	4.3	1.7	-2.9	4.3	-2.3	2.5
Tissu adipeux 2	4.3	1.6	-2.7	4.3	-2.4	2.7
Tissu adipeux 1	4.3	1.9	-2.6	4.2	-2.1	2.6
Glande mammaire 2	4.3	2.1	-2.5	4.1	-1.9	2.5
Paroi intestinale	4.3	2.0	-2.6	4.2	-2.0	2.5
Matière blanche	4.2	1.9	-2.6	4.2	-2.1	2.4
Prostate	4.3	2.1	-2.5	4.1	-1.9	2.5
Muscle squelettique 1	4.3	2.1	-2.6	4.1	-1.9	2.4
Muscle squelettique 2	4.3	2.1	-2.6	4.2	-1.9	2.3
Muscle squelettique 3	4.3	2.1	-2.5	4.2	-1.9	2.4
Coeur 2	4.3	2.0	-2.6	4.2	-2.0	2.3
Rein 2	4.3	2.1	-2.5	4.1	-1.9	2.5
Foie 1	4.3	2.2	-2.5	4.2	-1.8	2.4
Foie 2	4.3	2.2	-2.5	4.1	-1.8	2.4
Foie 3	4.3	2.3	-2.5	4.1	-1.7	2.4
Trachée	4.2	2.2	-2.6	4.2	-1.9	2.3
Rate	4.3	2.0	-2.6	4.2	-2.0	2.3
Peau 3	4.2	2.1	-2.5	4.2	-1.9	2.3
Sternum	4.2	3.3	-2.3	4.1	-0.7	2.0
Os iliaque féminin	4.2	4.1	-2.1	4.1	0.0	1.8
Humerus	4.3	4.3	-1.9	4.0	0.2	1.9
Clavicule	4.3	4.4	-1.9	4.0	0.3	1.9
Humérus (axe)	4.3	4.3	-1.9	4.1	0.2	1.8
Côtes 10ème	4.3	4.5	-1.9	4.0	0.4	1.8
Crâne	4.4	5.1	-1.8	4.0	0.9	1.8
Mandibule	4.3	5.1	-1.8	4.0	1.0	1.6
Fémur (axe)	4.3	5.3	-1.7	4.0	1.2	1.5

TAB. 8.2 – Comparaison des courbes équivalentes tissu en fonction de  $k_z$  pour 27 tissus humains répartis sur la gamme des nombres CT pour un faisceau de protons de 135 MeV.

Lorsque  $k_z$  varie de  $\pm 1\%$ , les valeurs de  $\chi^2$  des 27 tissus humains sont comprises entre 2.1% et 2.4%. Les différences d'énergie déposée au niveau du pic de Bragg varient alors entre -1.4% et 4.3%. Les écarts de positionnement des pics de Bragg sont compris entre 0.7 mm et 1.5 mm.

Les valeurs de  $\chi^2$  sont d'environ 4% lorsque le facteur d'équivalence eau varie de  $\pm 2\%$ . Les pics de Bragg sont décalés d'environ 2 mm par rapport à la courbe de référence et les différences d'énergie déposée au niveau du pic vont de -2.4% à 5.3%.

## 8.2.2 Faisceau de $^{12}\text{C}$ de 290 MeV/A

### 8.2.2.1 $k_z$ de référence

Pour les mêmes tissus (os crânien, matière blanche et tissu adipeux n°1), les courbes d'énergie déposée équivalentes eau et équivalentes tissu dans le cas d'un faisceau de  $^{12}\text{C}$  de 290 MeV/A ont été calculées avec le facteur de référence. Elles sont visualisées pour l'os crânien sur la figure 8.13.

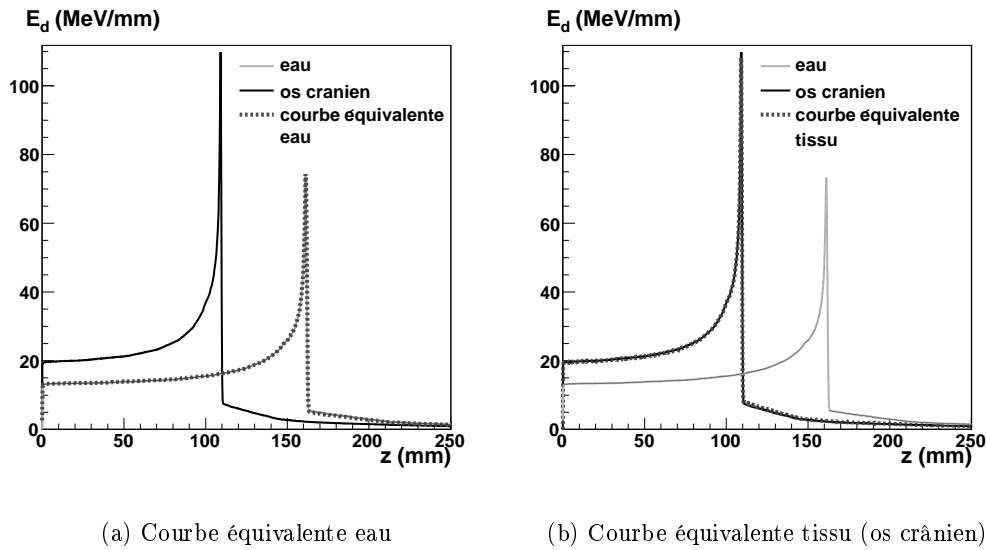


FIG. 8.13 – Courbes d'énergie déposée équivalentes eau et os pour un faisceau de  $^{12}\text{C}$  de 290 MeV/A. Les courbes d'énergie déposée équivalentes (pointillés) sont calculées à partir de la courbe d'énergie déposée de référence (GEANT4) de l'eau (trait clair) ou de l'os crânien (trait foncé).

Les courbes de références issues de la simulation semblent se superposer visuellement à celles équivalentes, y compris au niveau de la queue de fragmentation. Ce résultat est assez surprenant compte tenu des différences de composition chimique entre l'os et l'eau.

Le processus de fragmentation est principalement dû aux interactions des noyaux de carbone du faisceau sur les noyaux de carbone et d'oxygène de la cible. Les proportions de carbone, oxygène et calcium de 27 tissus humains répartis sur la gamme des nombres CT sont reportées dans le tableau 8.3. Dans les tissus mous, l'addition des proportions de car-



bone et d'oxygène est quasiment constante [Schneider *et al.*, 2000]. Pour les tissus osseux, cette somme décroît de 20% tandis que la proportion de calcium augmente de 20%. Les proportions équivalentes de ces noyaux et des sections efficaces de fragmentation similaires pourraient expliquer la superposition des queues de fragmentation. Les sections efficaces de fragmentation du  $^{12}\text{C}$  sur le carbone et l'oxygène étant proches, il faut vérifier expérimentalement que la section efficace de fragmentation du  $^{12}\text{C}$  sur le calcium soit proche de celle du carbone sur le carbone et du carbone sur l'oxygène.

Les valeurs de  $\chi^2$ , les gamma index et les différences d'énergie déposée et de position du pic de Bragg utilisés pour évaluer les courbes équivalentes sont reportés sur la figure 8.14 pour le tissu osseux, sur la figure 8.15 pour le tissu mou et sur la figure 8.16 pour le tissu adipeux.

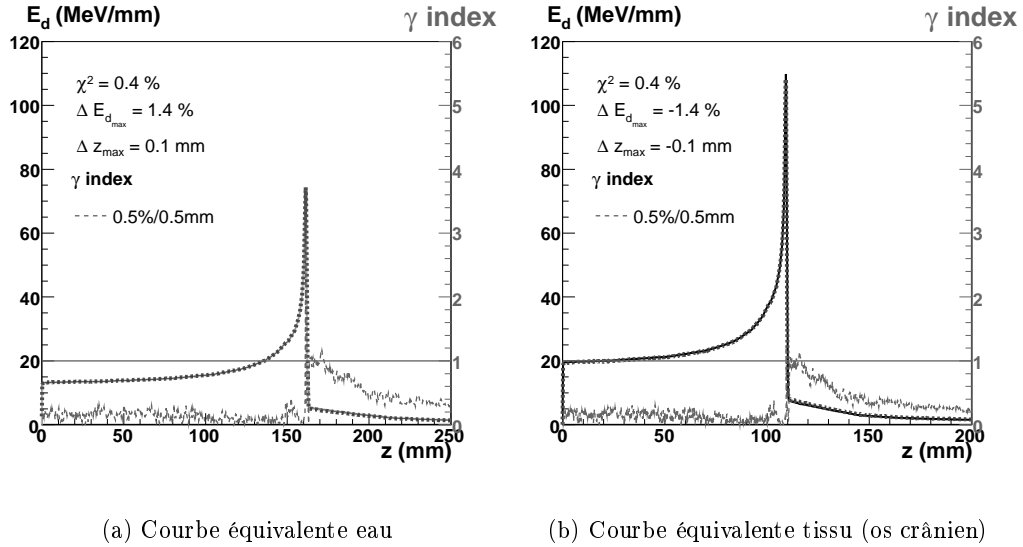


FIG. 8.14 – Comparaison des courbes d'énergie déposée équivalentes eau et tissu osseux pour un faisceau de  $^{12}\text{C}$  de 290 MeV/A dans l'os crânien. Le  $\chi^2$  et la différence d'énergie déposée au niveau du pic de Bragg ( $\Delta E_{d_{\max}}$ ) sont exprimés en pourcentage par rapport à la valeur maximale de la courbe d'énergie déposée de référence.

Les valeurs de  $\chi^2$  sont légèrement supérieures à celles obtenues avec le faisceau de protons mais restent inférieures à 0.5%.

Le gamma index évalue à moins de 0.5% les différences d'énergie déposée en amont du pic de Bragg et au niveau de la queue de fragmentation. Au niveau du pic de Bragg, les différences d'énergie déposée varient en fonction des tissus. Elles sont d'environ 3% pour les deux courbes équivalentes du tissu adipeux, quasiment nulles pour celles du tissu mou et d'environ 1.5% pour celles du tissu osseux. Pour les trois tissus, les écarts de positionnement des pics de Bragg sont quasiment nuls (0.1 mm).

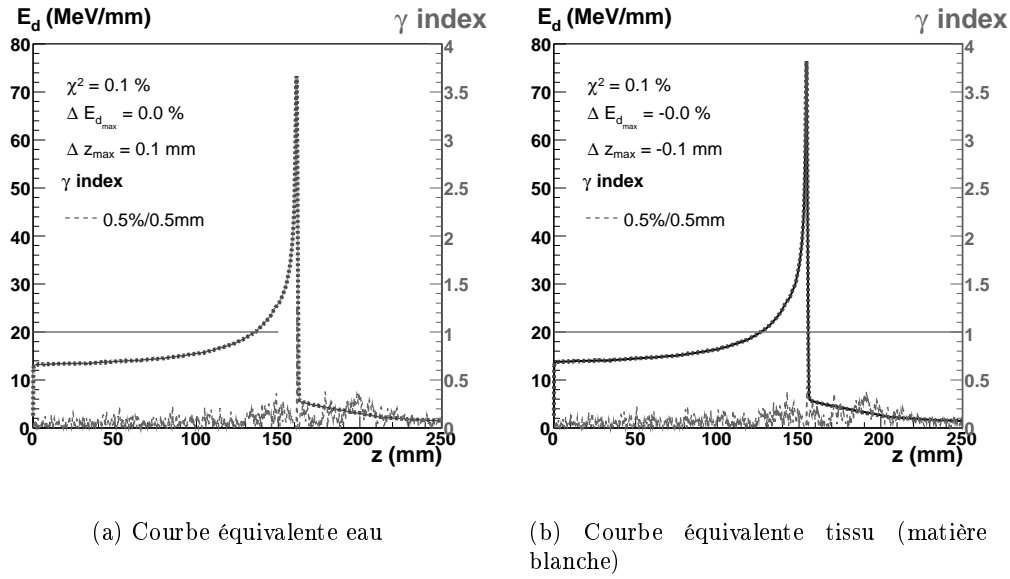


FIG. 8.15 – Comparaison des courbes d'énergie déposée équivalentes eau et tissu mou pour un faisceau de  $^{12}\text{C}$  de 290 MeV/A dans la matière blanche.

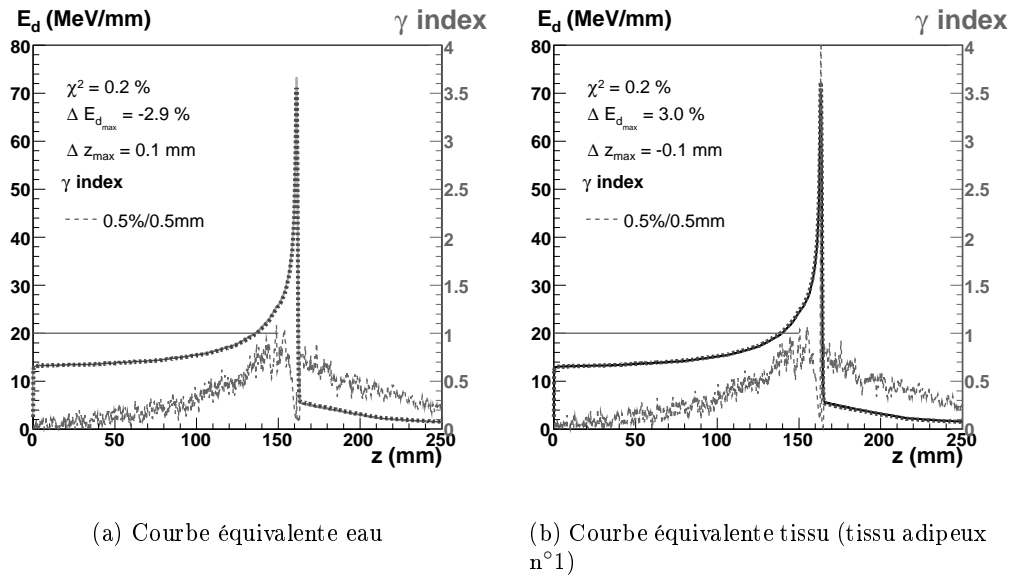


FIG. 8.16 – Comparaison des courbes d'énergie déposée équivalentes eau et tissu adipeux pour un faisceau de  $^{12}\text{C}$  de 290 MeV/A dans le tissu adipeux n°1.

Pour 27 tissus humains répartis sur la gamme des nombres CT, les valeurs de  $\chi^2$ , les gamma index et les différences d'énergie déposée et de position du pic de Bragg obtenus pour chaque courbe équivalente sont reportés dans le tableau 8.3. Pour un faisceau de  $^{12}\text{C}$ , l'utilisation du facteur d'équivalence eau permet d'obtenir des

courbes équivalentes avec une différence moyenne de moins de 0.5% de l'énergie maximale déposée ( $\chi^2$ ).

Les différences d'énergie déposée sont inférieures à 0.5% en amont du pic de Bragg et au niveau de la queue de fragmentation pour tous les tissus. Au niveau du pic de Bragg, les différences d'énergie déposée entre les courbes équivalentes et celles de référence sont différentes de celles observées pour un faisceau de protons. Elles sont d'environ 3% pour les tissus adipeux, sont inférieures à 2% pour les tissus mous et varient de 0.2% à 3% pour les tissus osseux. Ces différences sont identiques (en valeur absolue) pour les courbes équivalentes eau et tissu.

Contrairement au faisceau de protons, lors d'une compression, l'énergie déposée calculée semble être sous-estimée par rapport à celle de référence.

Les écarts de positionnement du pic de Bragg par rapport aux courbes de référence sont inférieurs à 0.5 mm.

Pour les tissus mous ayant le même nombre CT (cœur 2, rein 2 et foie 1), le  $\Delta E_{d_{max}}$  varie de -0.8% à 0.5%, soit plus de 1%. Ces différences se retrouvent aussi pour les tissus osseux avec des nombres CT proches. Pour les tissus ayant différentes compositions chimiques élémentaires (n°1, n°2 et n°3) comme le foie, le  $\Delta E_{d_{max}}$  varie de -0.2% à -0.8% et de -0.9% à 0 pour le muscle squelettique. Les variations de  $\Delta z_{max}$  sont dans tous les cas inférieures à  $\pm 0.2$  mm. L'influence de la composition chimique des tissus sur l'énergie maximale déposée est donc plus importante avec les ions  $^{12}\text{C}$  qu'avec les protons.

				Equivalence eau				Equivalence tissu			
	CT	% C+O	$k_{z,ref}$	$\chi^2$ (% $E_{dmax}$ )	$\Delta E_{dmax}$ (% $E_{dmax}$ )	$\Delta z_{max}$ (mm)	$\gamma$ index (%/mm)	$\chi^2$ (% $E_{dmax}$ )	$\Delta E_{dmax}$ (% $E_{dmax}$ )	$\Delta z_{max}$ (mm)	$\gamma$ index (%/mm)
	(H1)	(+ Ca)									
Tissu adipeux 3	-97	87.9	0.955	0.3	-3.4	0.1	1/0.5	0.2	3.5	-0.1	4/0.5
Tissu adipeux 2	-75	87.6	0.972	0.2	-3.2	0.1	1/0.5	0.2	3.3	-0.1	4/0.5
Tissu adipeux 1	-54	87.2	0.988	0.2	-2.9	0.1	1/0.5	0.2	3.0	-0.1	3/0.5
Glande mammaire 2	0	85.9	1.028	0.1	-1.7	0.2	0.5/0.5	0.1	1.7	-0.2	2/0.5
Paroi intestinale	23	86.6	1.032	0.0	-1.0	0.2	0.5/0.5	0.0	1.0	-0.2	1/0.5
Matière blanche	34	85.5	1.043	0.1	0.0	0.1	0.5/0.5	0.1	0.0	-0.1	0.5/0.5
Prostate	34	86.3	1.040	0.1	-1.2	0.2	0.5/0.5	0.0	1.2	-0.2	2/0.5
Muscle squelettique 1	40	85.2	1.047	0.1	-0.9	0.2	0.5/0.5	0.0	0.9	-0.2	1/0.5
Muscle squelettique 2	43	85.3	1.047	0.1	-0.6	0.0	0.5/0.5	0.1	0.6	0.0	1/0.5
Muscle squelettique 3	44	85.7	1.047	0.1	0.0	0.2	0.5/0.5	0.1	0.0	-0.1	0.5/0.5
Coeur 2	43	85.7	1.050	0.1	0.5	0.1	0.5/0.5	0.0	-0.5	-0.1	0.5/0.5
Rein 2	43	85.6	1.049	0.1	-0.5	0.2	0.5/0.5	0.0	0.5	-0.1	0.5/0.5
Foie 1	43	85.7	1.049	0.0	-0.8	0.2	0.5/0.5	0.0	0.8	-0.2	1/0.5
Foie 2	53	85.5	1.057	0.1	-0.6	0.2	0.5/0.5	0.0	0.6	-0.2	1/0.5
Foie 3	63	85.3	1.066	0.1	-0.2	0.1	0.5/0.5	0.1	0.2	-0.1	0.5/0.5
Trachée	54	85.2	1.056	0.1	-1.4	0.0	0.5/0.5	0.1	1.4	0.0	2/0.5
Rate	54	85.4	1.058	0.0	0.2	0.0	0.5/0.5	0.0	-0.2	0.0	0.5/0.5
Peau 3	77	85.3	1.087	0.1	-0.4	0.1	1/0.5	0.0	0.4	-0.1	0.5/0.5
Sternum	385	75.4 (83.9)	1.203	0.2	-0.8	0.1	0.5/0.5	0.2	0.8	0.0	1/0.5
Os iliaque féminin	621	70.6 (83.1)	1.309	0.3	-0.2	0.0	0.5/0.5	0.3	0.2	0.0	0.5/0.5
Humérus	756	68.3 (83.5)	1.362	0.3	-0.4	0.0	0.5/0.5	0.3	0.4	0.0	0.5/0.5
Clavicule	756	68.3 (83.5)	1.362	0.3	-0.5	0.0	0.5/0.5	0.3	0.5	0.0	0.5/0.5
Humérus (axe)	806	67.5 (83.3)	1.385	0.5	0.3	0.4	0.5/0.5	0.5	-0.3	-0.3	1/0.5
Côtes 10ème	844	66.9 (82.5)	1.407	0.4	1.5	0.1	2/0.5	0.4	-1.5	-0.1	0.5/0.5
Crâne	999	64.7 (82.3)	1.474	0.4	1.4	0.1	2/0.5	0.4	-1.4	-0.1	1/0.5
Mandibule	1113	63.4 (82.1)	1.527	0.5	3.1	0.2	4/0.5	0.5	-3.0	-0.2	2/0.5
Fémur (axe)	1240	61.9 (82.1)	1.579	0.5	2.7	0.2	3/0.5	0.5	-2.6	-0.2	1/0.5

TAB. 8.3 – Comparaison des courbes équivalentes de  $^{12}C$  de 290 MeV/A. nombres CT pour un faisceau de  $^{12}C$  de 290 MeV/A.

### 8.2.2.2 Erreurs induites par les incertitudes sur $k_z$

Les variations des valeurs du  $\chi^2$  en fonction de  $k_z$  pour un faisceau de  $^{12}\text{C}$  de 290 MeV/A sont représentées sur la figure 8.17 pour l'os crânien.

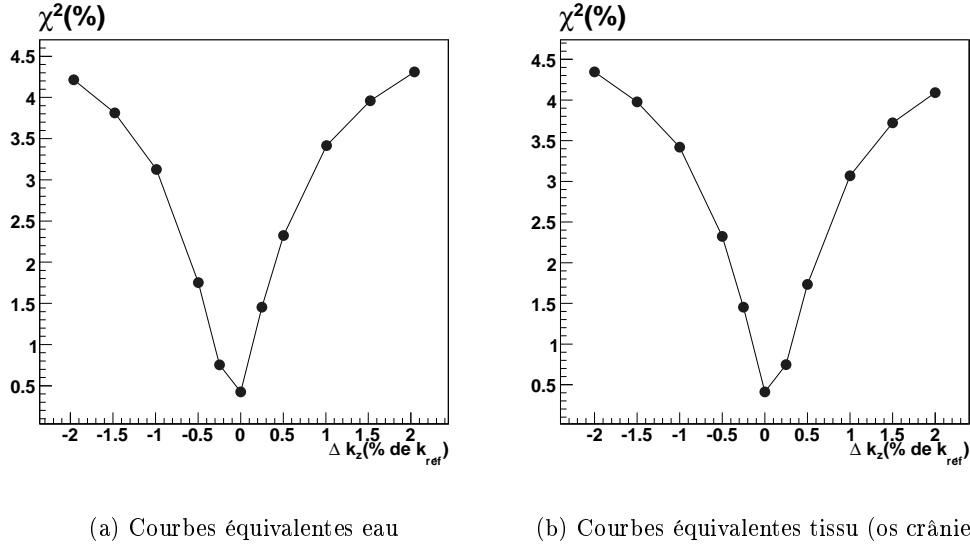


FIG. 8.17 – Variations du  $\chi^2$  en fonction de  $k_z$  pour un faisceau de  $^{12}\text{C}$  de 290 MeV/A dans l'os crânien

Les variations du  $\chi^2$  sont similaires à celles observées pour un faisceau de protons de 135 MeV. Un écart moyen sur les courbes d'énergie déposée de moins de 2% implique d'avoir une incertitude sur la détermination de  $k_z$  d'environ 0.5%. Cette précision requise est plus grande que celle observée pour les protons en raison de la largeur plus étroite du pic de Bragg pour les faisceaux de  $^{12}\text{C}$ .

L'évolution des courbes équivalentes tissu en fonction des variations de  $k_z$  est visualisée pour l'os crânien sur la figure 8.18, pour la matière blanche sur la figure 8.19 et pour le tissu adipeux n°1 sur la figure 8.20.

Pour le tissu osseux, un  $\Delta k_z$  de  $\pm 1\%$  entraîne des valeurs de  $\chi^2$  d'environ 3% et d'environ 4% pour un  $\Delta k_z$  de  $\pm 2\%$ . Les écarts de positionnement des pics de Bragg sont légèrement supérieurs à ceux observés pour un faisceau de protons. Ils sont supérieurs à 1 mm pour  $k_z$  égal à  $\pm 1\%$  et supérieurs à 2 mm pour  $k_z$  égal à  $\pm 2\%$ . Les différences d'énergie déposée en amont du pic de Bragg et au niveau de la queue de fragmentation restent inférieures à 1%. Au niveau du pic de Bragg, la différence d'énergie déposée augmente pour atteindre -2% pour  $k_z$  égal à +1% puis -3% lorsque  $k_z$  varie de +1% à +2%. Lorsque  $k_z$  varie négativement ces différences évoluent peu et restent inférieures à 1%. Cet effet résulte des différences d'énergie déposée élevées entre la courbe équivalente tissu calculée avec le facteur d'équivalence de référence et la courbe de référence (-1.4%).

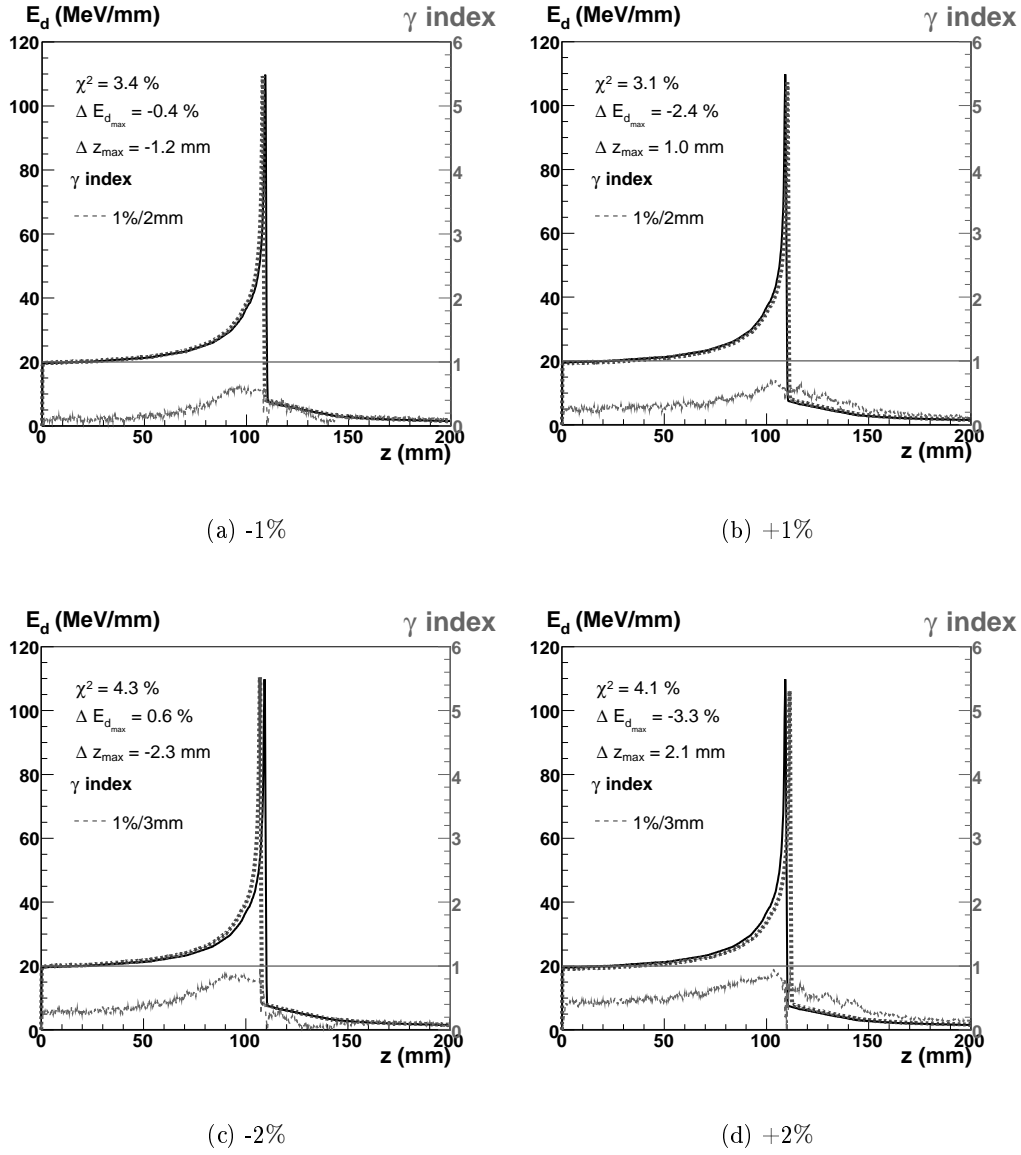


FIG. 8.18 – Variations du  $\chi^2$ , de l'énergie déposée, de la position du pic de Bragg et du  $\gamma$  index en fonction de  $k_z$  pour la courbe équivalente tissu d'un faisceau de  $^{12}\text{C}$  de 290 MeV/A dans l'os crânien.

Pour le tissu mou (figure 8.19) et le tissu adipeux (figure 8.20), les valeurs de  $\chi^2$  atteignent également 3% pour un  $\Delta k_z$  de  $\pm 1\%$  et 4% pour un  $\Delta k_z$  de  $\pm 2\%$ . Les écarts de position du pic de Bragg sont supérieurs à ceux observés pour le tissu osseux, le tissu mou et le tissu adipeux avec un faisceau de protons. Ils sont de plus de 1.5 mm lorsque  $k_z$  varie de  $\pm 1\%$  et de plus de 3 mm lorsque  $k_z$  varie de  $\pm 2\%$ . Comme dans le cas du tissu osseux, les différences d'énergie déposée observées en fonction des variations de  $k_z$  dépendent de la valeur de la différence d'énergie déposée obtenue avec le facteur de référence. Elles

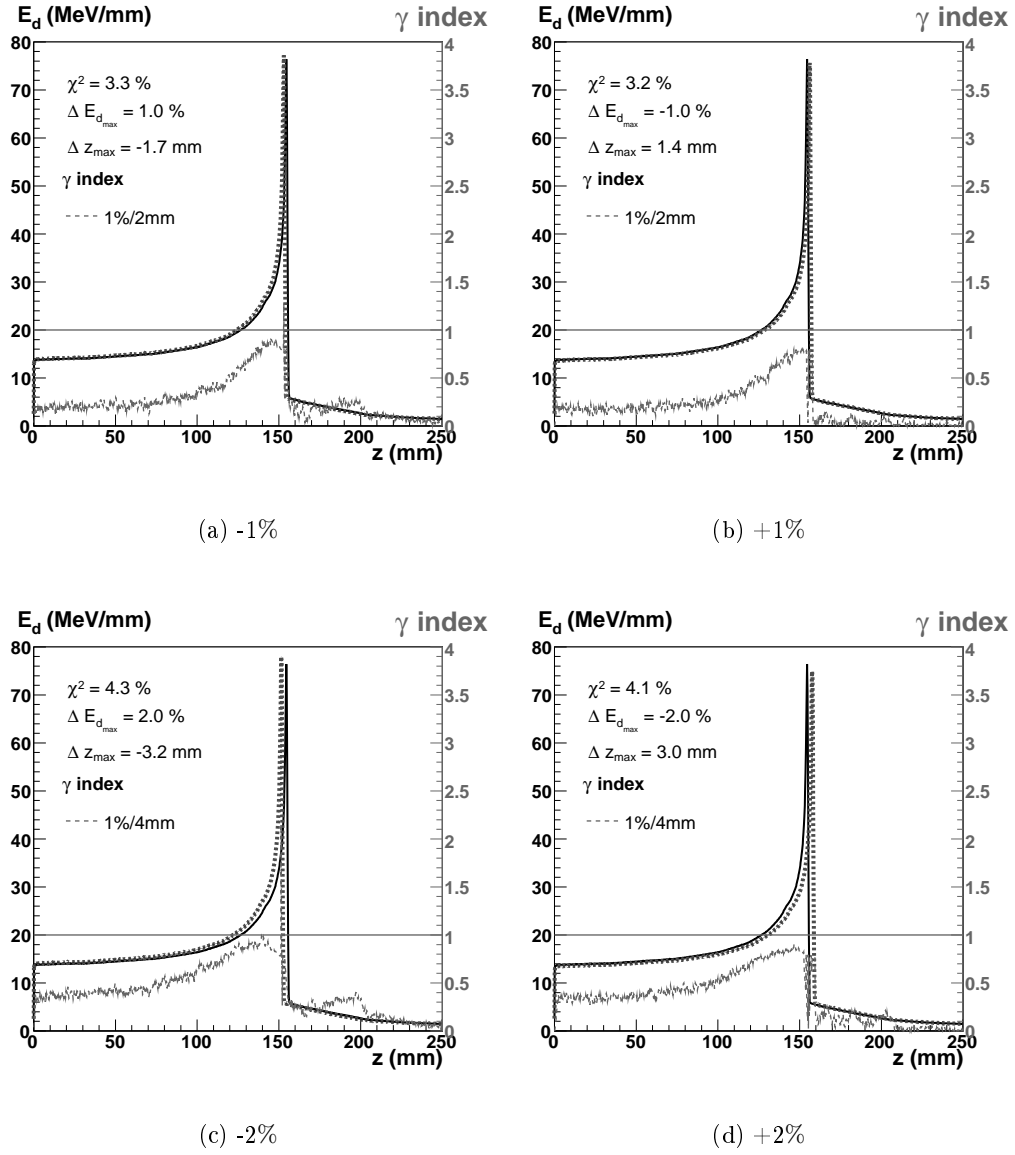


FIG. 8.19 – Variations du  $\chi^2$ , de l'énergie déposée, de la position du pic de Bragg et du  $\gamma$  index en fonction de  $k_z$  pour la courbe équivalente tissu d'un faisceau de  $^{12}\text{C}$  de 290 MeV/A dans la matière blanche.

évoluent proportionnellement avec le  $\Delta k_z$ . Les différences d'énergie déposée en amont du pic de Bragg et au niveau de la queue de fragmentation sont inférieures à 1%.

Les valeurs de  $\chi^2$ , ainsi que les différences d'énergie déposée et de position du pic de Bragg des 24 tissus supplémentaires reportées dans le tableau 8.4 confirment les tendances observées. Pour des variations de  $k_z$  de  $\pm 1\%$ , les valeurs de  $\chi^2$  sont d'environ 3% soit supérieures à celles obtenues pour un faisceau de protons (2.3%). Ces valeurs passent à 4% pour un  $\Delta k_z$  de  $\pm 2\%$ . Les écarts de positionnement des pics de Bragg sont compris entre 0.9 mm et 1.8 mm selon les tissus pour un  $\Delta k_z$  de  $\pm 1\%$  et entre 1.9 mm et 3.5 mm pour un

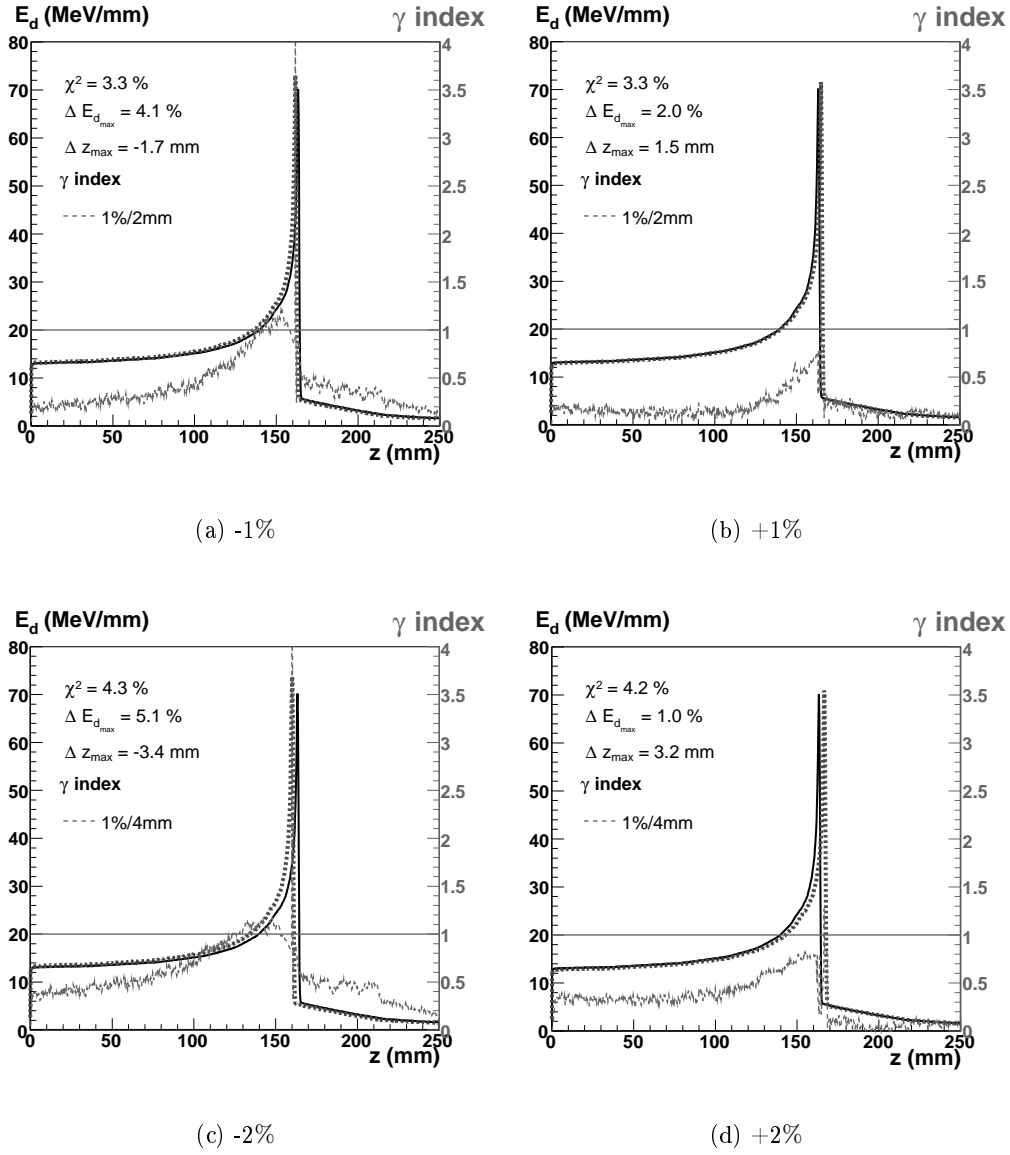


FIG. 8.20 – Variations du  $\chi^2$ , de l'énergie déposée, de la position du pic de Bragg et du  $\gamma$  index en fonction de  $k_z$  pour la courbe équivalente tissu d'un faisceau de  $^{12}\text{C}$  de 290 MeV/A dans le tissu adipeux n° 1.

$\Delta k_z$  de  $\pm 2\%$ . Les différences d'énergie déposée au niveau du pic de Bragg sont comprises entre -3.5% et 4.6% pour un  $\Delta k_z$  de  $\pm 1\%$  et entre -4.5% et 5.6% pour un  $\Delta k_z$  de  $\pm 2\%$ .



	-1%			+1%		
	$\chi^2$	$\Delta E_{dmax}$	$\Delta z_{max}$	$\chi^2$	$\Delta E_{dmax}$	$\Delta z_{max}$
	(% $E_{dmax}$ )	(% $E_{dmax}$ )	(mm)	(% $E_{dmax}$ )	(% $E_{dmax}$ )	(mm)
Tissu adipeux 3	3.4	4.6	-1.8	3.4	2.5	1.6
Tissu adipeux 2	3.3	4.3	-1.7	3.3	2.3	1.6
Tissu adipeux 1	3.3	4.1	-1.7	3.3	2.0	1.5
Glande mammaire 2	3.3	2.7	-1.7	3.2	0.7	1.4
Paroi intestinale	3.3	2.0	-1.8	3.2	0.0	1.4
Matière blanche	3.3	1.0	-1.7	3.2	-1.0	1.4
Prostate	3.3	2.2	-1.7	3.2	0.2	1.4
Muscle squelettique 1	3.3	1.9	-1.7	3.2	-0.1	1.4
Muscle squelettique 2	3.3	1.6	-1.6	3.2	-0.4	1.5
Muscle squelettique 3	3.3	1.0	-1.7	3.2	-1.0	1.4
Coeur 2	3.3	0.5	-1.6	3.1	-1.5	1.4
Rein 2	3.3	1.5	-1.7	3.2	-0.5	1.4
Foie 1	3.3	1.8	-1.7	3.2	-0.2	1.3
Foie 2	3.3	1.6	-1.7	3.2	-0.4	1.4
Foie 3	3.3	1.2	-1.6	3.2	-0.8	1.4
Trachée	3.3	2.4	-1.5	3.2	0.4	1.5
Rate	3.3	0.8	-1.6	3.2	-1.2	1.5
Peau 3	3.3	1.4	-1.6	3.2	-0.6	1.4
Sternum	3.3	1.9	-1.4	3.2	-0.2	1.3
Os iliaque féminin	3.4	1.2	-1.2	3.1	-0.8	1.2
Humerus	3.4	1.5	-1.2	3.1	-0.6	1.2
Clavicule	3.4	1.5	-1.2	3.1	-0.5	1.2
Humérus (axe)	3.5	0.7	-1.4	3.1	-1.3	0.9
Côtes 10ème	3.4	-0.5	-1.2	3.1	-2.4	1.1
Crâne	3.4	-0.4	-1.2	3.1	-2.4	1.0
Mandibule	3.4	-2.1	-1.2	3.0	-4.0	0.9
Fémur (axe)	3.4	-1.6	-1.2	3.0	-3.5	0.9
	-2%			+2%		
	$\chi^2$	$\Delta E_{dmax}$	$\Delta z_{max}$	$\chi^2$	$\Delta E_{dmax}$	$\Delta z_{max}$
	(% $E_{dmax}$ )	(% $E_{dmax}$ )	(mm)	(% $E_{dmax}$ )	(% $E_{dmax}$ )	(mm)
Tissu adipeux 3	4.4	5.6	-3.5	4.3	1.5	3.2
Tissu adipeux 2	4.3	5.4	-3.4	4.3	1.3	3.3
Tissu adipeux 1	4.3	5.1	-3.4	4.2	1.0	3.2
Glande mammaire 2	4.3	3.8	-3.3	4.2	-0.3	3.0
Paroi intestinale	4.3	3.1	-3.3	4.2	-1.0	2.9
Matière blanche	4.3	2.0	-3.2	4.1	-2.0	3.0
Prostate	4.3	3.2	-3.3	4.2	-0.8	2.9
Muscle squelettique 1	4.3	3.0	-3.3	4.2	-1.1	2.9
Muscle squelettique 2	4.3	2.6	-3.1	4.1	-1.4	3.1
Muscle squelettique 3	4.3	2.0	-3.2	4.1	-2.0	2.9
Coeur 2	4.3	1.5	-3.2	4.1	-2.5	3.0
Rein 2	4.3	2.5	-3.2	4.1	-1.5	2.9
Foie 1	4.3	2.8	-3.3	4.1	-1.2	2.9
Foie 2	4.3	2.6	-3.2	4.1	-1.4	2.9
Foie 3	4.3	2.2	-3.1	4.1	-1.8	2.9
Trachée	4.3	3.5	-3.0	4.2	-0.6	3.1
Rate	4.3	1.8	-3.1	4.1	-2.2	3.0
Peau 3	4.3	2.5	-3.0	4.1	-1.6	2.9
Sternum	4.3	2.9	-2.7	4.1	-1.1	2.6
Os iliaque féminin	4.4	2.3	-2.5	4.1	-1.7	2.4
Humerus	4.4	2.5	-2.4	4.1	-1.5	2.3
Clavicule	4.4	2.5	-2.4	4.2	-1.5	2.3
Humérus (axe)	4.4	1.7	-2.6	4.1	-2.3	2.0
Côtes 10ème	4.3	0.6	-2.4	4.1	-3.4	2.2
Crâne	4.3	0.6	-2.3	4.1	-3.3	2.1
Mandibule	4.3	-1.1	-2.3	4.0	-4.9	1.9
Fémur (axe)	4.3	-0.6	-2.2	4.0	-4.5	1.9

TAB. 8.4 – Comparaison des courbes équivalentes tissu en fonction de  $k_z$  pour 27 tissus humains répartis sur la gamme des nombres CT pour un faisceau de  $^{12}\text{C}$  de 290 MeV/A.

### 8.2.3 Conclusion

Pour les deux faisceaux, proton et carbone, dans les tissus mous et adipeux, l'utilisation du facteur d'équivalence eau de référence permet d'obtenir des courbes équivalentes avec en moyenne une différence de moins de 0.5% de l'énergie maximale déposée, par rapport aux courbes d'énergie déposée de référence. Les différences de positionnement entre les deux courbes sont inférieures au demi millimètre. Les différences d'énergie déposée par rapport aux courbes de référence sont inférieures à 0.5% en amont du pic de Bragg pour les deux faisceaux et au niveau de la queue de fragmentation pour le faisceau de  $^{12}\text{C}$ .

Au niveau du pic de Bragg, les différences d'énergie déposée pour le faisceau de protons sont inférieures à 0.5% pour les tissus mous et adipeux et comprises entre 1% et 3% pour les tissus osseux. Pour le faisceau de  $^{12}\text{C}$ , les différences d'énergie déposée au niveau du pic de Bragg varient selon les tissus et peuvent atteindre 1.5% pour les tissus mous et dépasser 3% pour les tissus adipeux et osseux. Ces différences d'énergie déposée sont liées aux différences de composition chimique des tissus. L'énergie déposée dépend fortement des processus nucléaires et de la diffusion. Elle varie donc significativement d'un tissu à l'autre.

Pour les tissus ayant le même nombre CT mais des compositions chimiques différentes, les énergies maximales déposées sont similaires pour le faisceau de protons alors qu'elles peuvent varier de 1.5% avec un faisceau de  $^{12}\text{C}$ .

Pour obtenir une différence moyenne de moins de 0.5% de l'énergie maximale déposée entre la courbe d'énergie déposée équivalente et la courbe d'énergie déposée de référence, il est nécessaire d'avoir une précision de 1% sur le facteur d'équivalence eau pour un faisceau de protons et une précision de 0.5% pour un faisceau de  $^{12}\text{C}$ .

L'utilisation d'un facteur  $k_z$  variant de  $\pm 1\%$  par rapport à celui de référence entraîne un décalage du pic de Bragg compris entre 0.7 mm et 1.8 mm selon le tissu et le type de faisceau. Pour un  $\Delta k_z$  de  $+1\%$ , les différences d'énergie déposée sont comprises entre -1.4% et 2.2% pour un faisceau de protons et entre -3.5% et 2.5% pour un faisceau de  $^{12}\text{C}$ . Elles sont comprises, pour un  $\Delta k_z$  de  $-1\%$ , entre 0.6% et 4.3% pour un faisceau de protons et entre -1.6% et 4.6% pour un faisceau de  $^{12}\text{C}$ .

Les incertitudes sur l'acquisition des nombres CT peuvent atteindre 2% et entraîner un décalage supérieur à 2 mm du pic de Bragg. Ces incertitudes ont une faible influence sur l'énergie déposée en amont du pic de Bragg et au niveau de la queue de fragmentation. Les écarts observés sont alors inférieurs à 1%. Une variation de 2% du facteur d'équivalence eau peut générer une incertitude de plus de 5% par rapport à l'énergie maximale déposée de référence, que ce soit avec un faisceau de protons ou un faisceau de  $^{12}\text{C}$ .

La nécessité de développer une imagerie permettant de diminuer les incertitudes sur le facteur d'équivalence eau dépendra de la précision qui sera requise en hadronthérapie. L'énergie maximale déposée étant fortement influencée par les processus nucléaires, ceux-ci devront être pris en compte dans les algorithmes de calcul et les simulations devront être vérifiées expérimentalement.

### 8.3 Couches parallèles de tissus

L'étude précédente porte sur les courbes d'énergie déposée obtenues dans un tissu homogène. Une configuration plus complexe composée de couches de tissus parallèles au faisceau a également été étudiée. 1 cm d'os crânien, 14 cm de matière blanche et 1 cm d'os crânien ont été positionnés successivement sur l'axe du faisceau comme visualisé sur la figure 8.21. Cette configuration est proche de celle d'un crâne humain. L'énergie des faisceaux de protons et  $^{12}\text{C}$  a été modifiée afin de positionner le pic de Bragg au centre de la matière blanche. Elle est de 90 MeV pour le faisceau de protons et de 180 MeV/A pour le faisceau de  $^{12}\text{C}$ .

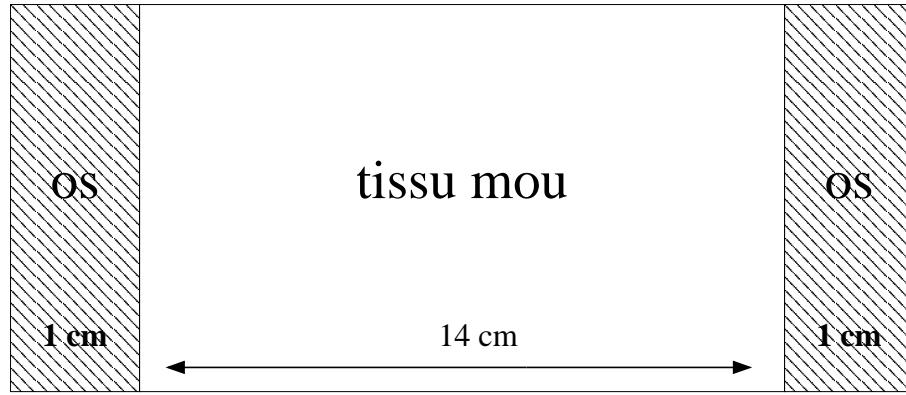


FIG. 8.21 – Configuration des couches de tissus parallèles au faisceau.

#### 8.3.1 Faisceau de protons de 90 MeV

##### 8.3.1.1 $k_z$ de référence

Les courbes d'énergie déposée équivalentes eau et tissus pour un faisceau de protons de 90 MeV traversant les couches de tissus sont représentées sur la figure 8.22.

Les courbes équivalentes eau et tissus calculées à l'aide des facteurs d'équivalence de référence associés à chaque tissu sont quasiment identiques aux courbes d'énergie déposée de référence. Les valeurs de  $\chi^2$  sont proches de zéro pour les deux courbes équivalentes. Les différences d'énergie déposée sont inférieures à 0.5% en amont du pic de Bragg et sont égales à  $\pm 0.7\%$  au niveau du pic. Les deux pics sont parfaitement recalés.

##### 8.3.1.2 Erreurs induites par les incertitudes sur $k_z$

La courbe équivalente tissus a été calculée avec quatre couples de valeurs de  $k_z$ . Le premier couple correspond à un  $k_z$  de +1% par rapport à la valeur de référence pour les deux tissus et le deuxième couple à un  $k_z$  de -1%. Les deux couples suivant correspondent à des écarts de  $k_z$  de +1% pour l'os et de -1% pour la matière blanche et inversement.

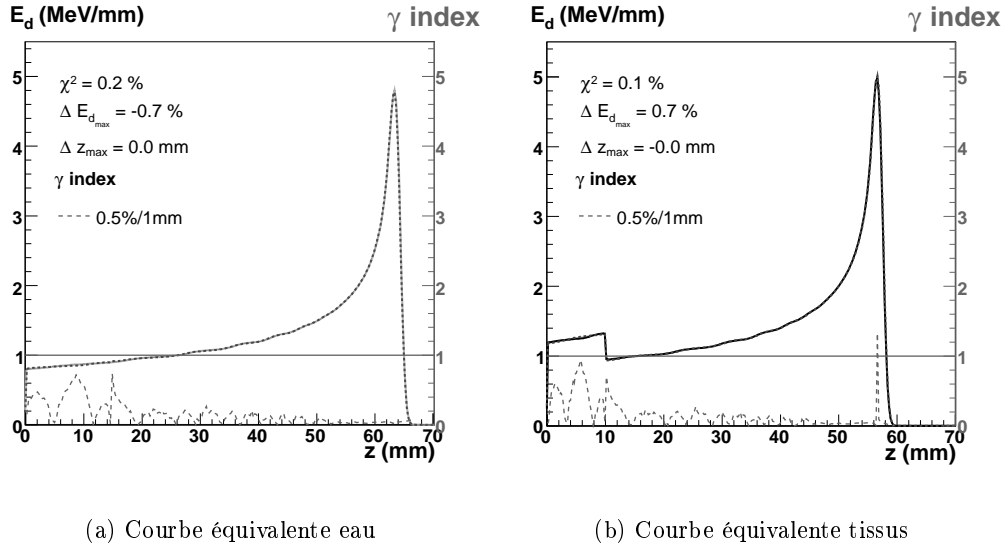


FIG. 8.22 – Courbes d'énergie déposée équivalentes eau et tissus pour un faisceau de protons de 90 MeV traversant des couches parallèles de tissus. Le  $\chi^2$  et la différence d'énergie déposée au niveau du pic de Bragg ( $\Delta E_{d_{max}}$ ) sont exprimés en pourcentage par rapport à la valeur maximale de la courbe d'énergie déposée de référence.

Pour un faisceau de protons de 90 MeV, les courbes équivalentes tissus calculées avec les différents couples de  $\Delta k_z$  sont représentées sur la figure 8.23.

Pour une variation identique du facteur pour les deux tissus (+1% ou -1%), la valeur du  $\chi^2$  est légèrement inférieure à 2%. Les différences d'énergie déposée en amont du pic de Bragg sont inférieures à 1%. Les différences d'énergie déposée au niveau du pic évoluent avec le  $\Delta k_z$ . Les pics de Bragg sont décalés de 0.6 mm.

L'utilisation de facteurs variant de manière opposée (+1%/-1% ou -1%/+1%) permet d'obtenir des courbes équivalentes tissus avec une valeur de  $\chi^2$  inférieure à celle obtenue avec des facteurs identiques. Les différences d'énergie déposée en amont et au niveau du pic de Bragg sont identiques à celles obtenues avec des facteurs identiques. Seul l'écart de positionnement entre les deux pics est réduit ( $\pm 0.4$  mm). L'utilisation de facteurs variant de manière opposée ne permet pas d'obtenir des résultats similaires à ceux obtenus lors de l'utilisation des facteurs de référence associés à chaque tissu.

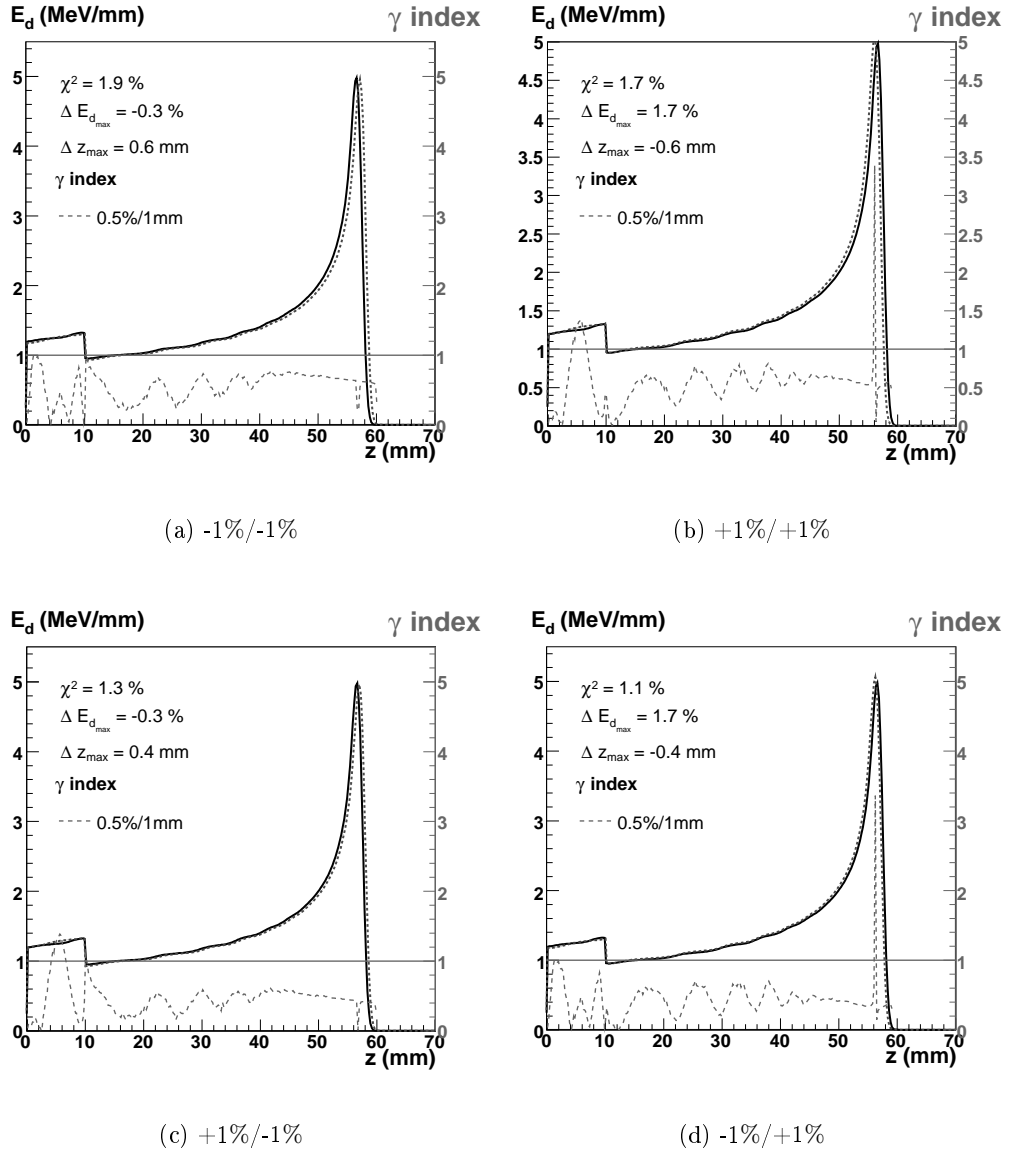


FIG. 8.23 – Variations du  $\chi^2$ , de l'énergie déposée, de la position du pic de Bragg et du  $\gamma$  index en fonction de  $k_z$  pour la courbe équivalente tissus d'un faisceau de protons de 90 MeV traversant des couches parallèles de tissus.

### 8.3.2 Faisceau de $^{12}\text{C}$ de 180 MeV/A

#### 8.3.2.1 $k_z$ de référence

Pour la même succession de tissus traversés par un faisceau de  $^{12}\text{C}$  de 180 MeV/A, les courbes d'énergie déposée équivalentes et les indices associés sont visualisés sur la figure 8.24.

Les résultats sont similaires à ceux obtenus avec le faisceau de protons excepté pour la différence d'énergie déposée au niveau du pic de Bragg. Celle-ci est supérieure à  $\pm 3.5\%$ .

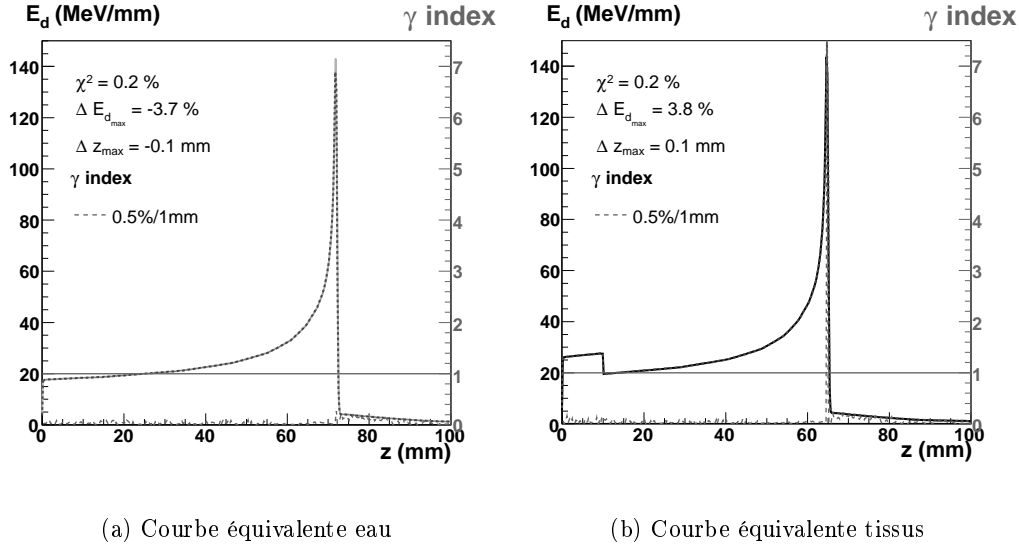


FIG. 8.24 – Courbes d'énergie déposée équivalentes eau et tissus pour un faisceau de  $^{12}\text{C}$  de 180 MeV/A traversant des couches parallèles de tissu. Le  $\chi^2$  et la différence d'énergie déposée au niveau du pic de Bragg ( $\Delta E_{d_{\max}}$ ) sont exprimés en pourcentage par rapport à la valeur maximale de la courbe d'énergie déposée de référence.

### 8.3.2.2 Erreurs induites par les incertitudes sur $k_z$

Les courbes équivalentes tissus calculées avec les différents couples de  $k_z$  pour un faisceau de  $^{12}\text{C}$  de 180 MeV/A sont représentées sur la figure 8.25.

Avec des facteurs d'équivalence variant dans le même sens, les différences d'énergie déposée au niveau du pic de Bragg évoluent avec le  $\Delta k_z$ . Les différences d'énergie déposée en amont du pic et au niveau de la queue de fragmentation sont inférieures à 1%. Les différences de positionnement des pics de Bragg sont inférieures à 1 mm et les valeurs de  $\chi^2$  sont supérieures à 2%.

Comme pour le faisceau de protons, l'utilisation de facteurs variant de manière opposée permet de réduire l'écart de positionnement entre les deux pics et la valeur du  $\chi^2$  mais n'influence pas les différences d'énergie déposée en amont et au niveau du pic de Bragg.

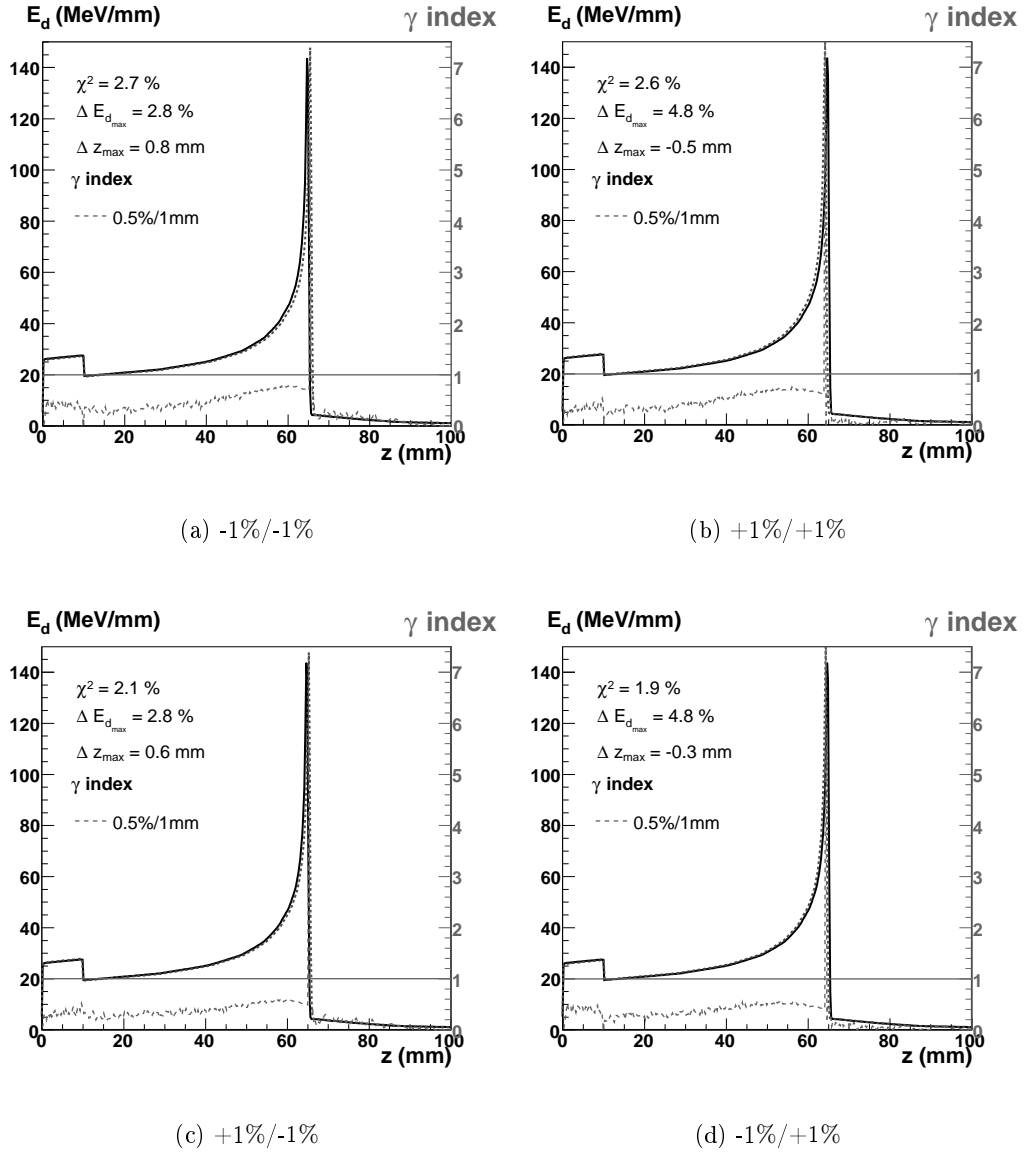


FIG. 8.25 – Variations du  $\chi^2$ , de l'énergie déposée, de la position du pic de Bragg et du  $\gamma$  index en fonction de  $k_z$  pour la courbe équivalente tissus d'un faisceau de  $^{12}\text{C}$  de 180 MeV/A traversant des couches parallèles de tissus.

### 8.3.3 Conclusion

Pour un faisceau de protons, l'utilisation des facteurs de référence associés à chaque tissu permet de calculer les courbes équivalentes de couches successives de tissus avec une précision de l'ordre de 1% sur l'énergie déposée sur l'ensemble de la courbe. Pour le faisceau de  $^{12}\text{C}$ , les différences d'énergie déposée au niveau du pic sont nettement supérieures ( $>3.5\%$ ). Pour les deux faisceaux, les pics de Bragg sont recalés en position. Dans le cas où les facteurs varient de manière opposée, l'écart de positionnement entre les

deux pics et la valeur du  $\chi^2$  sont réduits. Les différences d'énergie déposée en amont et au niveau du pic de Bragg ne sont pas modifiées. Ce calcul ne permet pas d'obtenir des résultats similaires à ceux obtenus lors de l'utilisation des facteurs de référence associés à chaque tissu, les erreurs n'étant compensées que partiellement.



## Quatrième partie

# Recalage des distributions de dose en volume (2 dimensions)



Dans le chapitre précédent, la méthode d'équivalence eau a été évaluée sur les courbes d'énergie déposée à une dimension (en profondeur).

Bien que ce recalage 1D ne prenne pas en compte les effets de la diffusion coulombienne multiple, nous l'avons évaluée sur l'histogramme 2D "Dispersion latérale" pour les faisceaux de protons et de  $^{12}\text{C}$ . Cet histogramme permet de visualiser en deux dimensions (2D) la répartition volumique du dépôt d'énergie (§4.3.4).

Une deuxième méthode, développée par Szymanowski et al. a également été évaluée [Szymanowski & Oelfke, 2002]. Cette méthode à deux dimensions introduit un facteur supplémentaire (F) permettant de corriger la diffusion.

Le chapitre 9 présente les résultats du recalage des histogrammes 2D "Dispersion latérale" par la méthode 1D d'équivalence eau. Dans le chapitre 10, nous proposons une méthode de détermination du facteur F à partir de simulations GEANT4 que nous avons comparé à celui calculé par Szymanowski et al. Ce dernier est ensuite utilisé dans le chapitre 11 pour recalculer en 2D les histogrammes 2D "Dispersion latérale".

L'étude n'a été réalisée que sur trois tissus (os crânien, matière blanche et tissu adipeux n°1) et deux faisceaux :

- un faisceau de protons de 135 MeV de distribution gaussienne en position de largeur initiale 0.5 mm et de distribution gaussienne en énergie de largeur initiale 0.1 MeV,
- un faisceau de  $^{12}\text{C}$  de 290 MeV/A de distribution gaussienne en position de largeur initiale 0.5 mm et de distribution gaussienne en énergie de largeur initiale 0.1 MeV.



## Chapitre 9

# Conversion des histogrammes de dispersion latérale en équivalence tissu

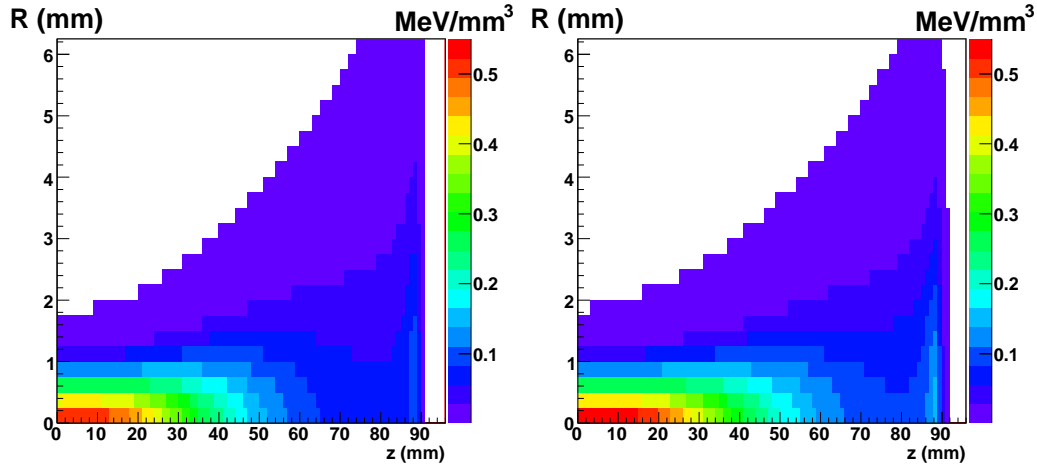
Pour les faisceaux de protons et de  $^{12}\text{C}$ , l'histogramme 2D "Dispersion latérale" de l'eau a été converti en histogramme 2D équivalent tissu à l'aide de l'équation 8.1 et du facteur  $k_z$ . Les histogrammes 2D équivalents tissu ont été calculés pour trois tissus : l'os crânien, la matière blanche et le tissu adipeux n°1.

L'histogramme 2D de référence du tissu a ensuite été soustrait à l'histogramme 2D équivalent afin d'évaluer la correction d'équivalence.

### 9.1 Faisceau de protons de 135 MeV

La figure 9.1 visualise la conversion de l'histogramme 2D "Dispersion latérale" de l'eau en histogramme 2D équivalent os crânien (a). Celui-ci est ensuite comparé par soustraction à l'histogramme 2D "Dispersion latérale" de référence pour l'os crânien (b). Le résultat de la soustraction est visualisé en (c).

Les couleurs chaudes visualisent les écarts positifs et les couleurs froides visualisent les écarts négatifs. Les écarts les plus importants se situent dans un rayon de moins de 1 mm autour l'axe du faisceau. Ces écarts sont compris entre -0.02 et -0.05 MeV/mm<sup>3</sup>, soit entre -4% et -10% de la valeur maximale de l'histogramme "Dispersion latérale" de référence pour l'os crânien (0.53 MeV/mm<sup>3</sup>). Les écarts d'environ -10% se concentrent en amont du pic de Bragg, à mi-parcours, et au niveau du pic. Ils correspondent à une sous-estimation de l'histogramme 2D équivalent. La pénombre du faisceau est quant à elle légèrement surestimée (0.01 MeV/mm<sup>3</sup> soit moins de 2%).



(a) Histogramme 2D équivalent os crânién

(b) Histogramme 2D de référence pour l'os crânién

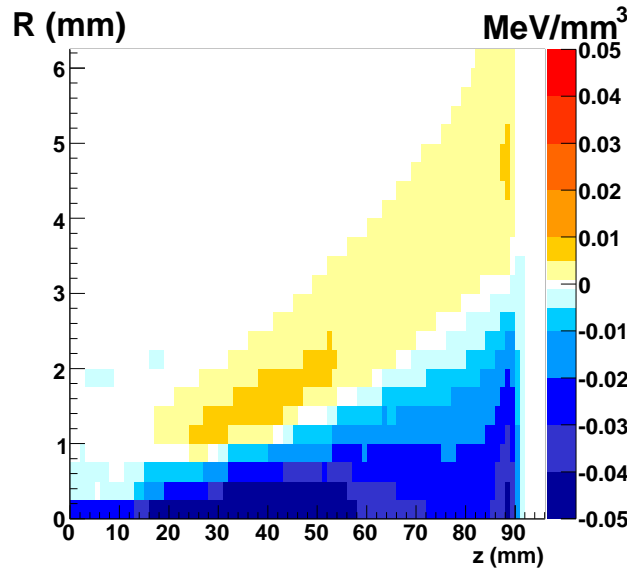
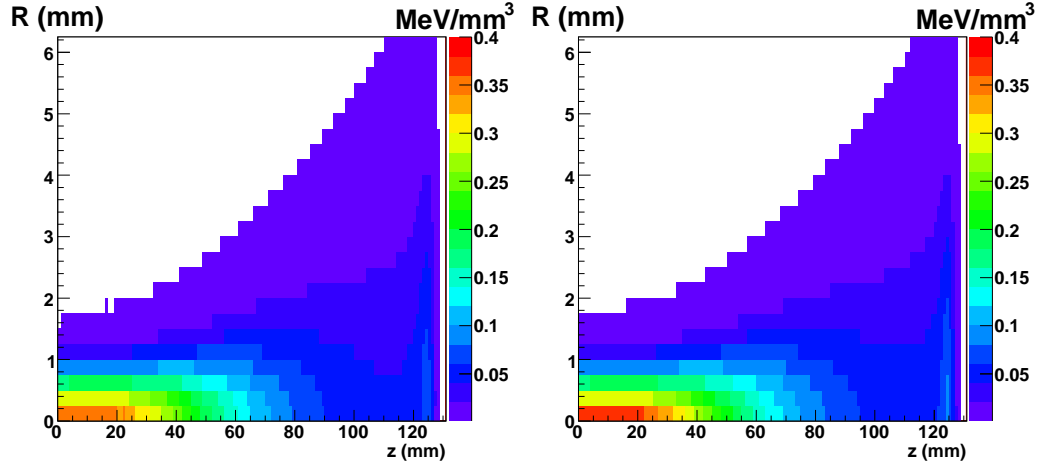


FIG. 9.1 – *Evaluation de l'histogramme 2D équivalent os crânién pour un faisceau de protons de 135 MeV. Les couleurs chaudes visualisent les écarts positifs et les couleurs froides les écarts négatifs par rapport à l'histogramme 2D de référence.*

Les évaluations des histogrammes 2D équivalents tissu de la matière blanche et du tissu adipeux n°1 sont visualisées respectivement sur les figures 9.2 et 9.3.

Pour les deux tissus, les écarts les plus importants se situent dans un rayon de moins de 1 mm autour de l'axe du faisceau. Ces écarts sont compris entre  $-0.005 \text{ MeV/mm}^3$  et  $-0.03 \text{ MeV/mm}^3$ , soit entre -1.5% et -8% de la valeur maximale de l'histogramme 2D de référence du tissu. Les valeurs maximales des histogrammes 2D sont égales à  $0.38 \text{ MeV/mm}^3$  pour



(a) Histogramme 2D équivalent matière blanche

(b) Histogramme 2D de référence pour la matière blanche

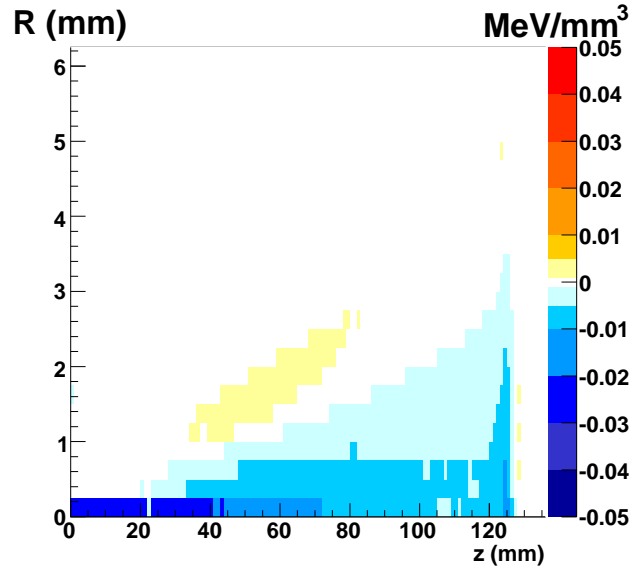
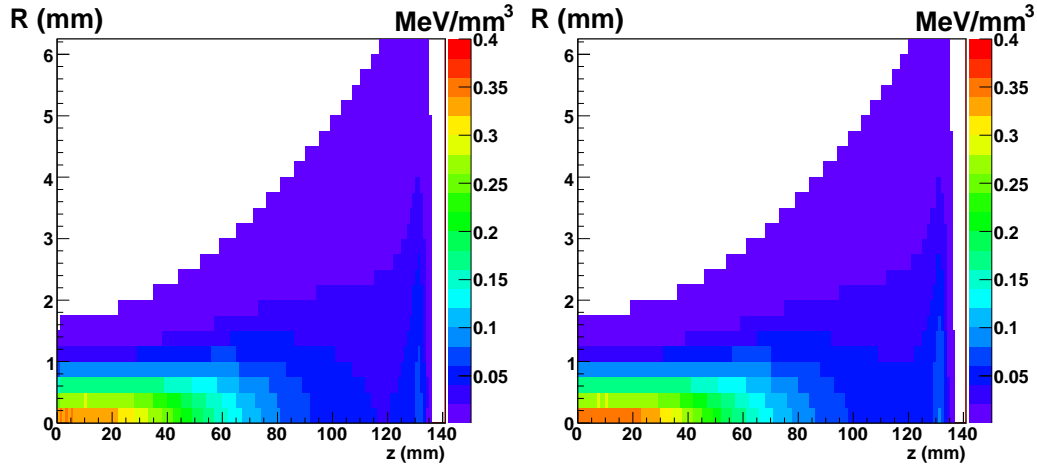


FIG. 9.2 – Evaluation de l'histogramme 2D équivalent matière blanche pour un faisceau de protons de 135 MeV.

la matière blanche et  $0.35 \text{ MeV/mm}^3$  pour le tissu adipeux n°1.

Dans la première moitié de l'histogramme 2D, autour de l'axe du faisceau, l'écart est de -8%. Au niveau du pic de Bragg, l'écart est légèrement plus faible (-5%). On observe également une légère surestimation de la pénombre du faisceau, inférieure à 2%.



(a) Histogramme 2D équivalent tissu adipeux n°1

(b) Histogramme 2D de référence pour le tissu adipeux n°1

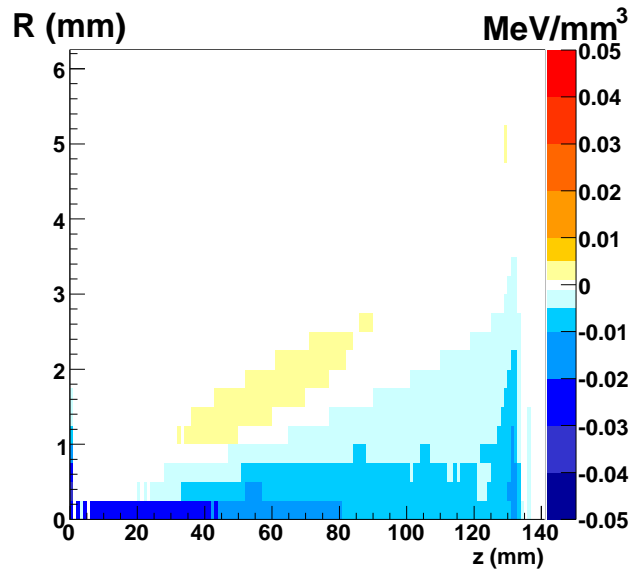


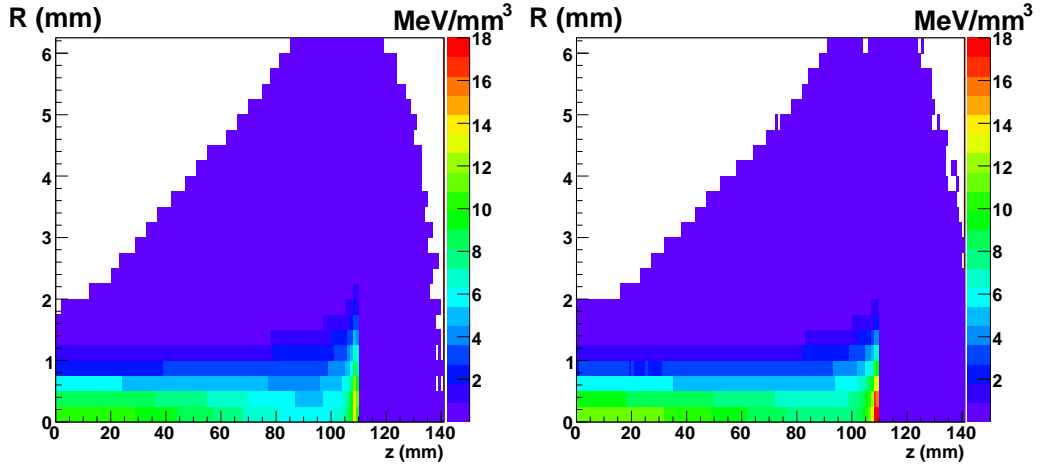
FIG. 9.3 – Evaluation de l'histogramme 2D équivalent tissu adipeux n°1 pour un faisceau de protons de 135 MeV.

## 9.2 Faisceau de $^{12}\text{C}$ de 290 MeV/A

Les histogrammes 2D équivalents tissu ont été calculés pour un faisceau de  $^{12}\text{C}$  de 290 MeV/A, pour les mêmes tissus. Ceux-ci permettent de visualiser l'énergie moyenne déposée dans chaque anneau (cf. figure 4.2). L'énergie moyenne déposée au niveau de la queue de fragmentation étant faible par rapport à l'énergie moyenne déposée à l'entrée du faisceau, celle-ci n'apparaît pas sur cet histogramme.



Les évaluations des histogrammes 2D équivalents sont visualisées sur la figure 9.4 pour l'os crânien, la figure 9.5 pour la matière blanche et la figure 9.6 pour le tissu adipeux n°1.



(a) Histogramme 2D équivalent os crânien

(b) Histogramme 2D de référence pour l'os crânien

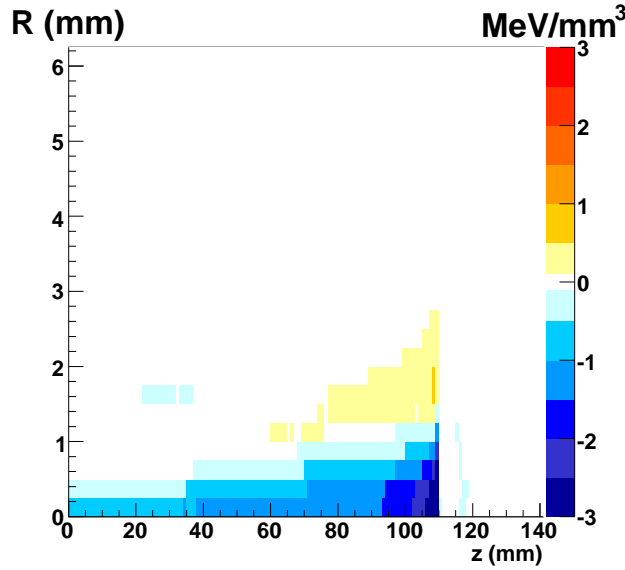
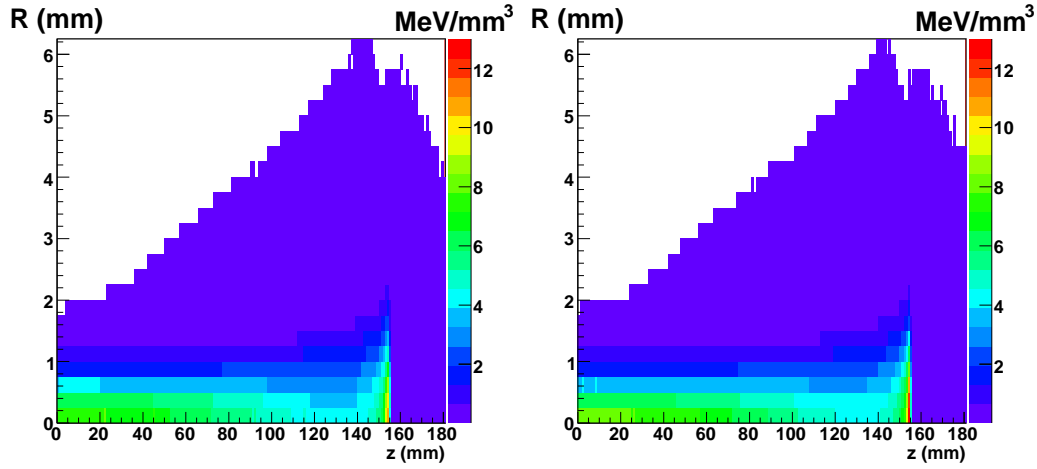


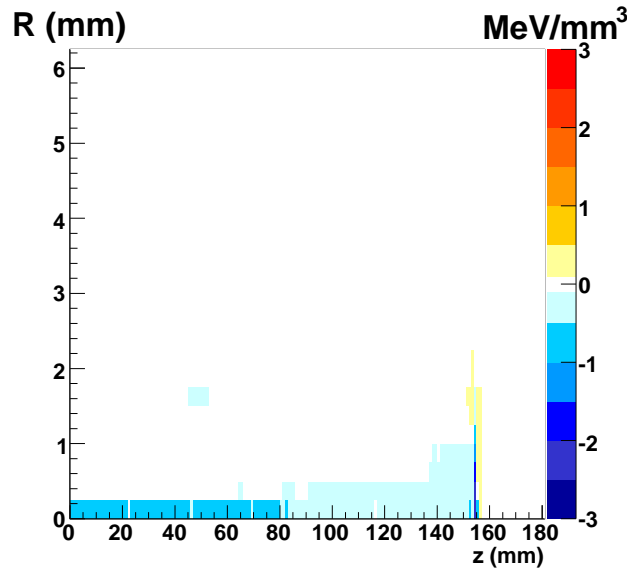
FIG. 9.4 – Evaluation de l'histogramme 2D équivalent os crânien pour un faisceau de  $^{12}\text{C}$  de 290 MeV/A.

Pour l'os crânien, les différences entre l'histogramme 2D de référence et l'histogramme 2D équivalent augmentent avec la dispersion du faisceau. Elles sont maximales dans un rayon de 1 mm autour de l'axe du faisceau, au niveau du pic de Bragg. Dans cette région, les différences atteignent  $-3 \text{ MeV/mm}^3$  soit plus de 15% de la valeur maximale de l'histogramme 2D de référence de l'os crânien (égale à  $18 \text{ MeV/mm}^3$ ). Au niveau de la pénombre du faisceau, les écarts sont inférieurs à  $\pm 0.5 \text{ MeV/mm}^3$  soit moins de 3% de la



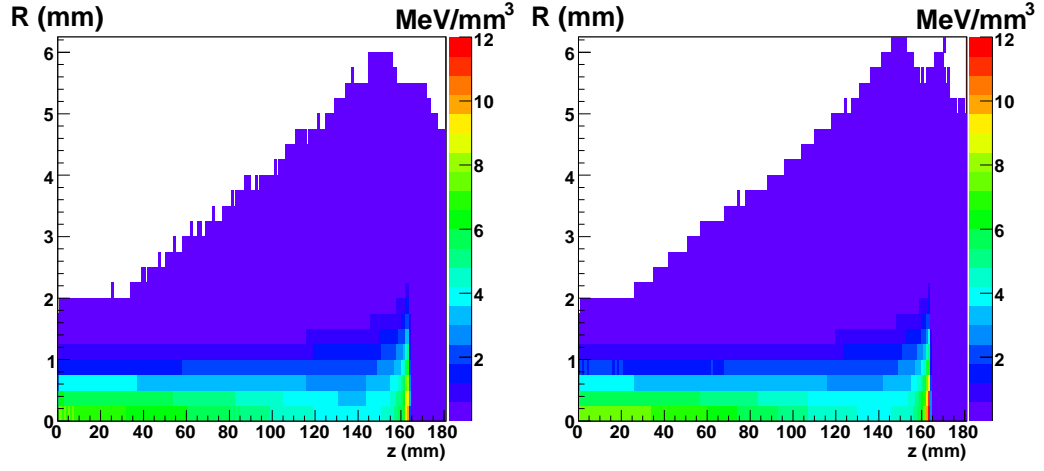
(a) Histogramme 2D équivalent matière blanche

(b) Histogramme 2D de référence pour la matière blanche

FIG. 9.5 – *Evaluation de l'histogramme 2D équivalent matière blanche pour un faisceau de  $^{12}\text{C}$  de 290 MeV/A.*

valeur maximale de l'histogramme 2D de référence.

Pour la matière blanche et le tissu adipeux n°1, les écarts maximum se situent également au niveau du pic de Bragg. Ils sont d'environ  $-2.5 \text{ MeV/mm}^3$  soit  $-20\%$  de la valeur maximale de l'histogramme 2D de référence du tissu ( $13 \text{ MeV/mm}^3$  pour la matière blanche et  $12 \text{ MeV/mm}^3$  pour le tissu adipeux n°1). A l'entrée du faisceau dans le tissu et sur environ la moitié du parcours, on observe des écarts d'environ  $-7\%$ . Au niveau de la pénombre



(a) Histogramme 2D équivalent tissu adipeux n°1

(b) Histogramme 2D de référence pour le tissu adipeux n°1

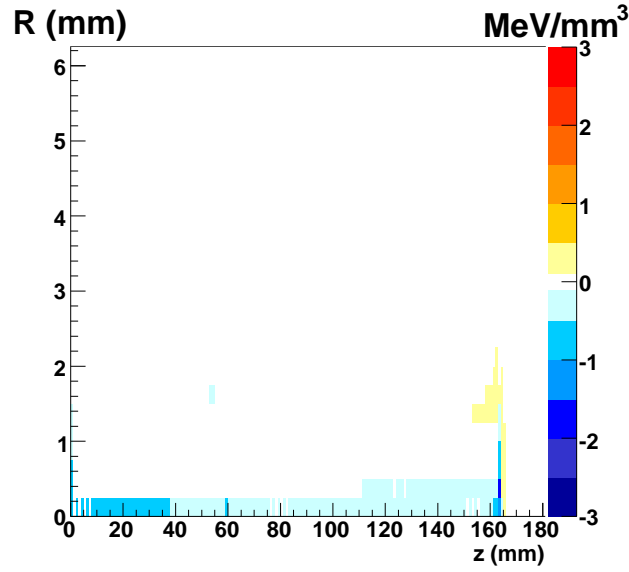


FIG. 9.6 – Evaluation de l'histogramme 2D équivalent tissu adipeux n°1 pour un faisceau de  $^{12}\text{C}$  de 290 MeV/A.

du faisceau, les écarts sont inférieurs à 4%.

### 9.3 Conclusion

Le recalage à une dimension n'est pas suffisant pour prendre en compte les effets de la diffusion latérale de la dose.

Pour les deux faisceaux, l'histogramme 2D équivalent sous-estime le dépôt d'énergie au

niveau de l'axe du faisceau. Pour le tissu osseux, cette sous-estimation augmente avec la dispersion du faisceau et atteint une valeur supérieure à 10% de la valeur maximale de l'histogramme 2D de référence au niveau du pic de Bragg. Pour les tissus mous et adipeux, cette sous-estimation apparaît à l'entrée du faisceau (-8% pour les deux faisceaux) et au niveau du pic de Bragg (-5% pour le faisceau de protons et -15% pour le faisceau de  $^{12}\text{C}$ ). Pour tous les tissus, les écarts au niveau de la pénombre du faisceau sont inférieurs à 2%. Comme lors des recalages des courbes d'énergie déposée, les différences observées entre les tissus s'expliquent par les différences de compositions chimiques. En effet la diffusion et les interaction nucléaires varient avec la composition chimique des tissus et influencent la forme des courbes d'énergie déposée et des histogrammes 2D.

Afin d'améliorer ces résultats nous avons implémenté dans les chapitres suivants un recalage équivalent eau à deux dimensions. Ce recalage ajoute un facteur à la correction d'équivalence eau, facteur permettant de corriger la diffusion.

## Chapitre 10

# Recalage en deux dimensions : Facteur de diffusion $F$

La méthode à deux dimensions développée par Szymanowski et al. introduit un facteur supplémentaire ( $F$ ) permettant de corriger la diffusion des protons [Szymanowski et Oelfke, 2002].

Dans ce chapitre, nous proposons une méthode de détermination du facteur  $F$  à partir de simulations GEANT4. Nous avons utilisé cette méthode pour calculer le facteur  $F$  pour :

- un faisceau "pencil beam" monoénergétique de protons de 160 MeV,
- un faisceau de protons de 135 MeV de distribution gaussienne en position de largeur initiale 0.5 mm et de distribution gaussienne en énergie de largeur initiale 0.1 MeV,
- un faisceau de  $^{12}\text{C}$  de 290 MeV/A de distribution gaussienne en position de largeur initiale 0.5 mm et de distribution gaussienne en énergie de largeur initiale 0.1 MeV.

Nous avons ensuite comparé les facteurs obtenus à partir des simulations à celui calculé par Szymanowski et al. pour un faisceau "pencil beam" monoénergétique de protons de 160 MeV.

### 10.1 Définition du facteur de diffusion $F$

La méthode de recalage en deux dimensions proposée par Szymanowski et al. définit la densité énergétique en un point  $\mathbf{r} = (r, z)$ , situé dans un tissu  $t$ , pour un faisceau "pencil beam" monoénergétique d'énergie initiale  $E_0$  par :

$$\rho_t(z_t, r, E_0) = \rho_e(z_t \times k_z, \frac{r}{F}, E_0) \times k_z \times \frac{1}{F^2} \quad (10.1)$$

avec  $k_z$  le facteur d'équivalence eau du tissu et  $F$  le facteur de diffusion latérale.

Le facteur de diffusion  $F$  est défini comme le rapport des largeurs des distributions latérales dans le tissu et dans l'eau :

$$(F_e^t)^2 = \frac{\sigma_t^2(z_t, E_0)}{\sigma_e^2(z_t \times k_z, E_0)} \quad (10.2)$$

### 10.1.1 Calcul du facteur F

Le facteur  $F$  peut être calculé à l'aide de la formule suivante [Szymanowski et Oelfke, 2003] :

$$(F_e^t)^2 = \frac{L_R^e}{(k_z)^3 L_R^t} \left[ 1 + 2C \log \left( \frac{L_R^e}{k_z L_R^t} \right) \right] \quad (10.3)$$

$L_R^e$  et  $L_R^t$  sont les longueurs de radiation pour l'eau et le tissu. La longueur de radiation est définie comme étant la distance pour laquelle l'énergie de l'électron est réduite par un facteur  $1/e$  pour la perte d'énergie par radiation.  $L_R^t$  dépend de la composition chimique et de la densité du tissu.  $k_z$  est le facteur d'équivalence eau. La constante  $C$  est égale à 0.038 [Szymanowski & Oelfke, 2003].

Les facteurs de diffusion  $F$  de 77 tissus humains ont été calculés pour un faisceau "pencil beam" monoénergétique de protons de 160 MeV par Szymanowski et al. à l'aide de la formule 10.3. Ces facteurs sont reportés dans le tableau 10.1 pour les tissus mous, les tissus adipeux et les tissus osseux.

### 10.1.2 Détermination du facteur $F$ à partir de simulations

Nous avons déterminé le facteur  $F$  à partir de l'histogramme 2D "Dispersion Latérale" simulé pour chaque tissu.

En supposant comme Szymanowski et al. que la densité en énergie  $A(z)$  soit gaussienne  $r^2$   
 $(A(z) = e^{-\frac{r^2}{2\sigma^2(z)}})$ , la largeur de la distribution radiale dans un tissu peut-être définie par :

$$\sigma_t^2(z) = \sigma_s^2(z) - \sigma_0^2 \quad (10.4)$$

$\sigma_0$  correspond à la largeur du faisceau initial.  $\sigma_s$  a été déterminé à partir de l'histogramme 2D. Pour chaque projection perpendiculaire à l'axe du faisceau  $z$ , l'énergie déposée par unité de volume est supposée égale à :

$$E(z, R) = \frac{\int_{r-\Delta R/2}^{r+\Delta R/2} A r e^{-r^2/2\sigma^2} dr \Delta z}{R \Delta R} \quad (10.5)$$

avec  $R$  la dispersion latérale du faisceau.

Un ajustement de l'énergie déposée par la fonction définie dans l'équation 10.5 permet alors de déterminer  $\sigma_s$  pour chaque profondeur  $z$ .

La figure 10.1 visualise l'évolution du facteur  $F$  déterminé à partir de simulations en fonction de la profondeur pour trois tissus : l'os crânien, la matière blanche et le tissu adipeux n°1.

On observe des fluctuations importantes du facteur  $F$  en début de parcours. Le facteur  $F$  décroît ensuite tout au long du parcours. En début de parcours, les faisceaux ont peu diffusé et le rapport des deux quantités alors petites donne un résultat indéterminé. Cela se traduit par des évolutions brutales et une grande amplitude du facteur  $F$  pour les faibles

Tissu	$F_e^t$	Tissu	$F_e^t$
Poumon gorgé de sang	3.873	Coeur gorgé de sang	0.947
Tissu adipeux 3	0.959	Sang complet	0.951
Tissu adipeux 2	0.955	Foie 3	0.940
Tissu adipeux 1	0.951	Peau 1	0.907
Glande mammaire 1	0.939	Peau 2	0.913
Glande mammaire 2	0.943	Peau 3	0.918
Liquide céphalo-rachidien	0.996	Tissu conjonctif	0.900
Glande surrénale	0.943	Moelle jaune	0.917
Paroi intestinale	0.968	Moelle jaune/rouge	0.926
Urine	0.990	Moelle rouge	0.926
Bile	0.974	Cartilage	0.942
Plasma	0.976	Sternum	0.889
Pancréas	0.952	Sacrum mâle	0.880
Prostate	0.964	D6,L3 incl. cartilage	0.881
Matière blanche	0.951	Colonne vertébrale complète	0.871
Testicules	0.963	D6,L3 excl. cartilage	0.873
Matière grise	0.963	Humérus (tête)	0.868
Muscle 1	0.953	Fémur (tête)	0.868
Estomac	0.950	Fémur (trochanter)	0.858
Coeur1	0.948	C4 incl. cartilage	0.861
Rein 1	0.952	Sacrum (féminin)	0.855
Thyroïde	0.954	Humérus	0.850
Aorte	0.961	Côtes 2nd,6ème	0.852
Coeur 2	0.952	Os iliaque masculin	0.854
Rein 2	0.955	C4 excl. cartilage	0.849
Foie 1	0.952	Fémur	0.847
Muscle 2	0.955	Fémur (spécimen complet)	0.842
Muscle 3	0.960	Os iliaque féminin	0.840
Coeur 3	0.957	Clavicule	0.838
Glande mammaire 3	0.940	Humérus	0.838
Rein 3	0.957	Humérus (axe)	0.830
Ovaire	0.956	Côtes 10ème	0.824
Lentille cristalline	0.937	Crâne	0.804
Foie 2	0.939	Mandibule	0.785
Trachée	0.950	Fémur (axe)	0.770
Rate	0.949	Os cortical	0.732

TAB. 10.1 – *Facteurs de diffusion calculés par Szymanowski et al. pour 43 tissus mous et adipeux et pour 29 tissus du squelette humain.*

profondeurs. Nous avons choisi arbitrairement de prendre comme valeur le facteur  $F$  calculé au niveau du pic de Bragg, zone dans laquelle le facteur  $F$  dépend peu de la profondeur.

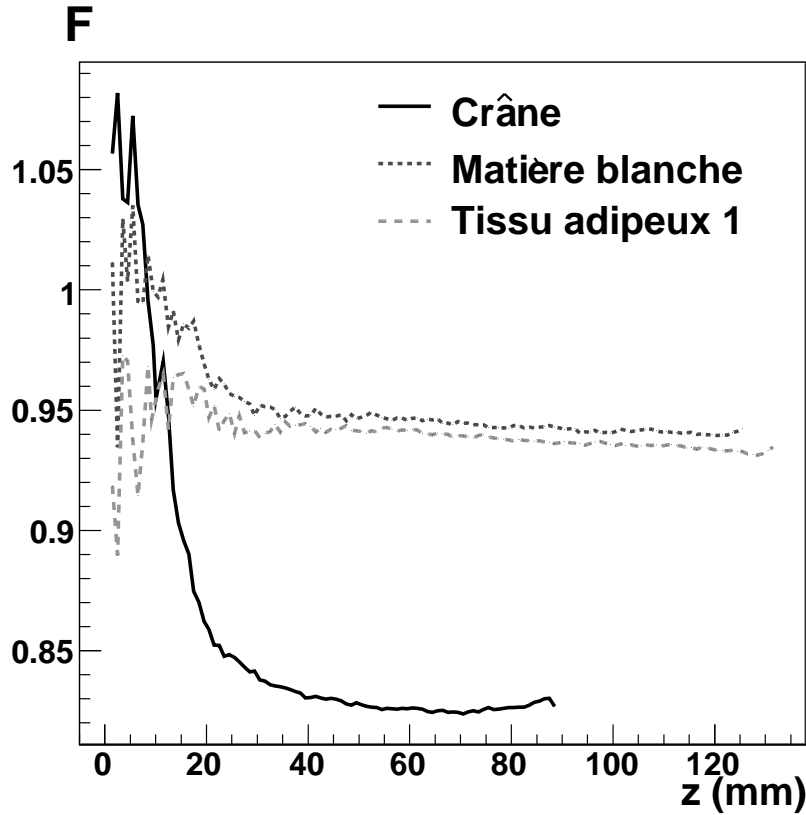


FIG. 10.1 – Evolution du facteur  $F$  déterminé à partir de simulations en fonction de la profondeur pour un faisceau de protons de 135 MeV.

## 10.2 Evaluation du facteur $F$ déterminé à partir de simulations

Nous avons utilisé notre méthodologie pour calculer le facteur  $F$  pour les 77 tissus humains pour :

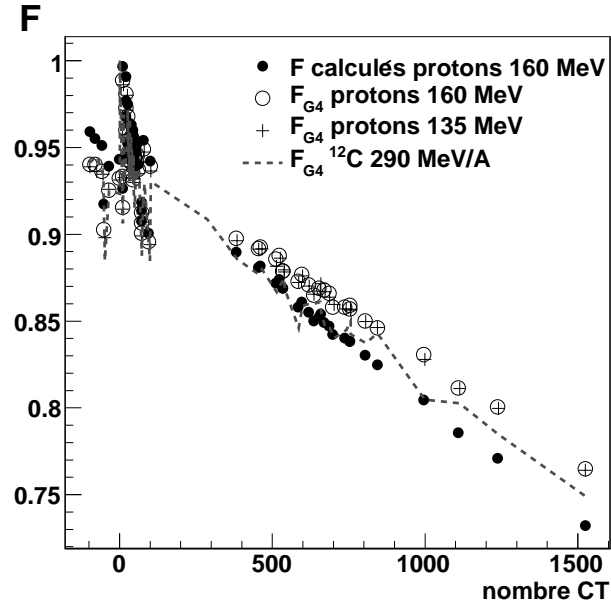
- un faisceau "pencil beam" monoénergétique de protons de 160 MeV,
- un faisceau de protons de 135 MeV de distribution gaussienne en position de largeur initiale 0.5 mm et de distribution gaussienne en énergie de largeur initiale 0.1 MeV,
- un faisceau de  $^{12}\text{C}$  de 290 MeV/A de distribution gaussienne en position de largeur initiale 0.5 mm et de distribution gaussienne en énergie de largeur initiale 0.1 MeV.

Les facteurs  $F$  calculés et obtenus à partir de simulations pour les différents faisceaux de protons et le faisceau de  $^{12}\text{C}$  sont visualisés sur la figure 10.2.

Sur toute la gamme des nombres CT, les facteurs  $F$  déterminés à partir de la simulation pour le faisceau de protons de 135 MeV de largeur initiale 0.5 mm et de distribution gaussienne en énergie 0.1 MeV sont similaires à ceux déterminés avec un faisceau "pencil beam" monoénergétique de protons de 160 MeV. Dans ce domaine d'énergie, ce facteur semble donc indépendant de l'énergie du faisceau et de sa largeur initiale. Ce résultat est en accord avec



(a)



(b)

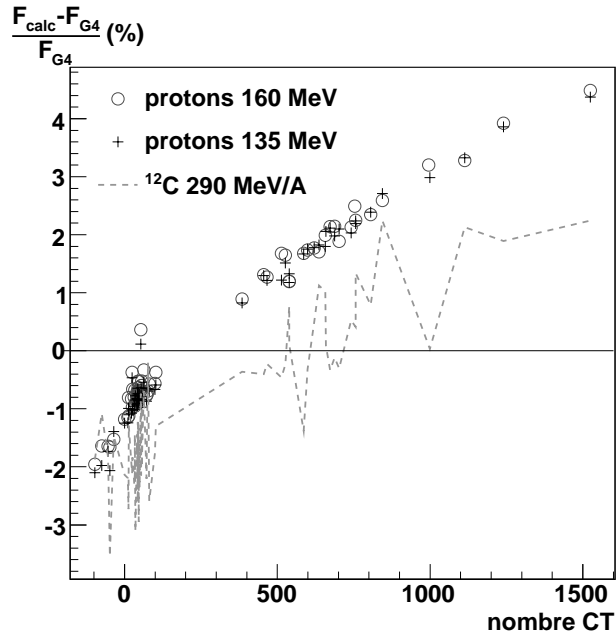


FIG. 10.2 – (a) Facteurs de diffusion calculés par Szymanowski et al. (disques) et obtenus à partir de simulations : pour le même faisceau (cercles), pour un faisceau de 135 MeV de largeur initiale 0.5 mm (croix) et pour un faisceau de  $^{12}\text{C}$  de 290 MeV/A de largeur initiale 0.5 mm (pointillés). (b) Ecart relatif.

les conclusions de Szymanowski et al. En effet, ces derniers obtiennent des valeurs de  $F$  similaires pour des énergies de faisceaux de 160 MeV et 250 MeV. Par contre, pour des

énergies de faisceaux comprises entre 10 MeV et 160 MeV, ils observent une évolution significative du facteur F en fonction de l'énergie du faisceau [Szymanowski & Oelfke, 2003]. Sur la gamme des tissus mous et des tissus adipeux, les facteurs F déterminés à partir de la simulation pour les faisceaux de protons sont sous-estimés par rapport à ceux calculés par Szymanowski et al. Cette sous-estimation est d'environ 2% pour les tissus adipeux et d'environ 1% pour les tissus mous. Pour les tissus osseux, les facteurs F déterminés à partir de la simulation sont surestimés. Les écarts entre les facteurs F calculés et les facteurs F obtenus à partir de simulations pour les tissus osseux augmentent avec le nombre CT jusqu'à atteindre 4% pour l'os cortical (nombre CT = 1525).

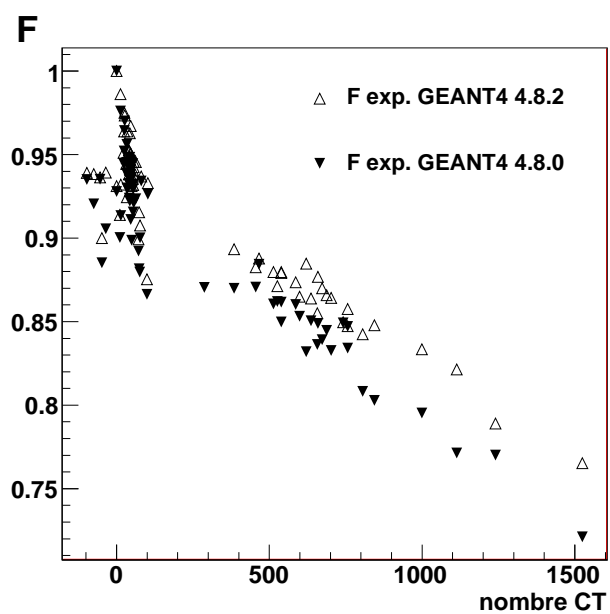
Les facteurs déterminés par simulation pour un faisceau de  $^{12}\text{C}$  de 290 MeV/A de largeur initiale 0.5 mm et de distribution gaussienne en énergie 0.1 MeV suivent la même évolution que pour les faisceaux de protons. Ils sont sous-estimés d'environ 2% par rapport à ceux calculés pour les tissus mous et adipeux. Pour les tissus osseux, les écarts par rapport aux facteurs calculés varient entre -1% et 2%.

Nous avons comparé sur la figure 10.3 les valeurs de F obtenues avec deux versions différentes de GEANT4 : la version 4.8.0 et la version 4.8.2.

Les valeurs de F sont différentes en fonction de la version de GEANT4 utilisée et peuvent différer de 6%. Nous avons déjà constaté une différence d'énergie maximale déposée entre les deux versions (§4.3.5). Ces résultats confirment l'importance de la vigilance de l'utilisateur lors des changements de versions.

Les résultats présentés dans ce mémoire correspondent à la version 4.8.2 de GEANT4. Le facteur F déterminé à partir des simulations va être utilisé pour calculer l'histogramme 2D équivalent à l'aide du recalage à deux dimensions proposé par Szymanowski et al. [Szymanowski & Oelfke, 2002].

(a)



(b)

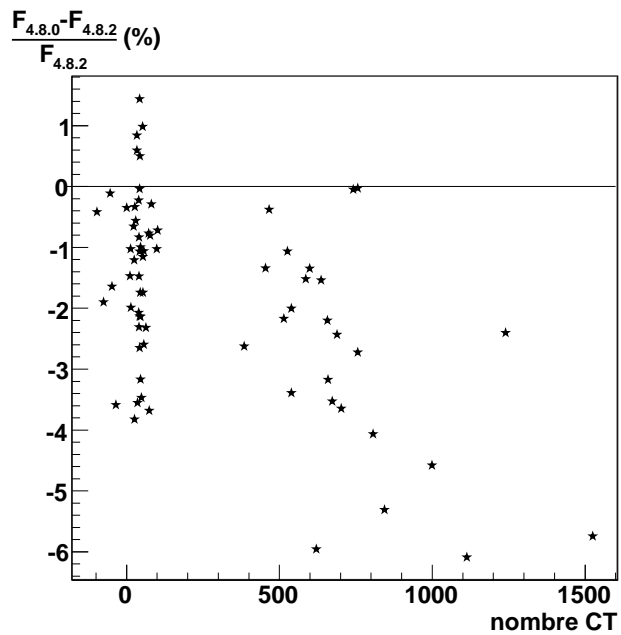


FIG. 10.3 – (a) Importance de la version de GEANT4 utilisée pour déterminer les facteurs de diffusion :  $F$  déterminés avec la version 4.8.2 (triangles blancs) et avec la version 4.8.0 (triangles noirs). (b) Ecart relatif entre les deux versions.



## Chapitre 11

# Recalage à deux dimensions des histogrammes de dispersion latérale

Dans ce chapitre, la méthode à deux dimensions développée par Szymanowski et al. est utilisée sur les histogrammes 2D "Dispersion Latérale" de l'os crânien, de la matière blanche et du tissu adipeux n°1. Cette méthode ayant été développée pour des faisceaux "pencil-beam" monoénergétiques, nous l'avons adaptée à des faisceaux de distribution initiale gaussienne. Les histogrammes équivalents tissu ont alors été calculés pour le faisceau de protons de 135 MeV et le faisceau de  $^{12}\text{C}$  de 290MeV/A.

### 11.1 Méthodologie

Nous avons adapté la méthode développée par Szymanowski et al. à des faisceaux possédant une distribution initiale gaussienne.

Nous avons supposé que la distribution du faisceau dans un tissu était le résultat de la convolution de la distribution initiale gaussienne du faisceau ( $\sigma_0$ ) avec l'élargissement gaussien du faisceau dans le tissu ( $\sigma_{PB}$ ). La dispersion dans l'eau ( $\sigma_e$ ) et dans le tissu ( $\sigma_t$ ), à la profondeur  $z$ , sont alors égales à :

$$\sigma_e^2(z) = \sigma_0^2 + (\sigma_{PB}^e)^2(z) \quad (11.1)$$

$$\sigma_t^2(z) = \sigma_0^2 + (\sigma_{PB}^t)^2(z) \quad (11.2)$$

avec

$$(\sigma_{PB}^t)^2(z) = F^2 \times (\sigma_{PB}^e)^2(z) \quad (11.3)$$

et  $F$  le facteur de correction défini par Szymanowski et al.

Nous obtenons ainsi un facteur de correction de la diffusion  $k_R(z)$  pour un faisceau de distribution initiale gaussienne :

$$k_R(z) = \frac{\sigma_t^2}{\sigma_e^2} = F^2 + (1 - F^2) \frac{\sigma_0^2}{\sigma_e^2} \quad (11.4)$$

Les facteurs  $F$  utilisés sont ceux déterminés à partir des simulations pour chaque faisceau. Un exemple du facteur  $k_R$  est donné pour l'os crânien sur la figure 11.1. En début de

parcours le faisceau diffuse peu ( $\sigma_e \sim \sigma_0$ ) et  $k_R$  est proche de 1. En fin de parcours, le faisceau s'élargit ( $\sigma_e > \sigma_0$ ). Le rapport  $\sigma_0^2/\sigma_e^2$  devient très petit et  $k_R$  tend vers  $F^2$  ( $=0.688$  pour l'os crânien).

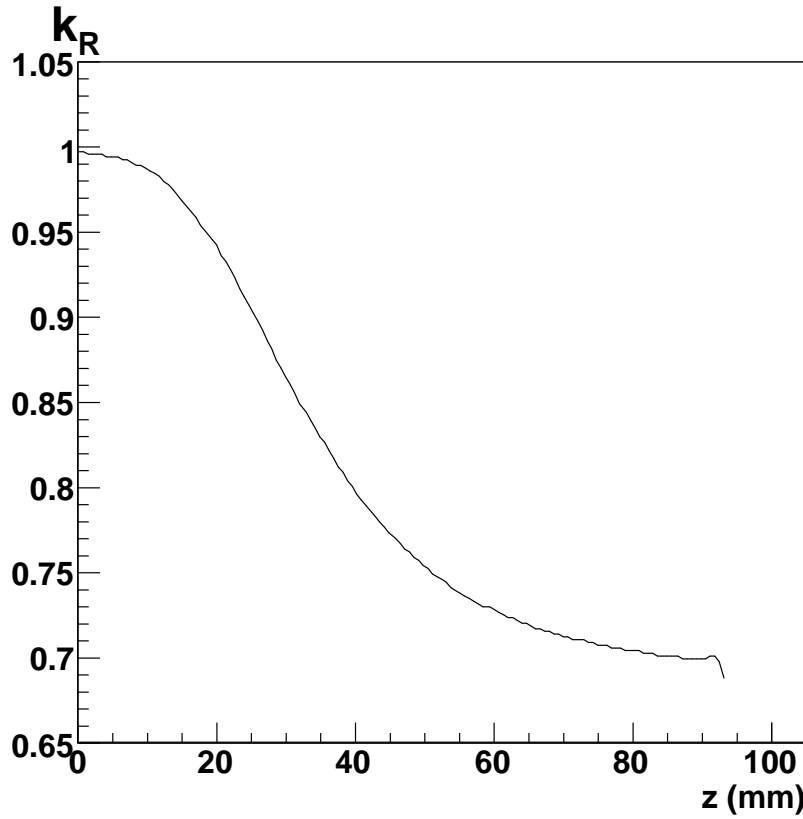


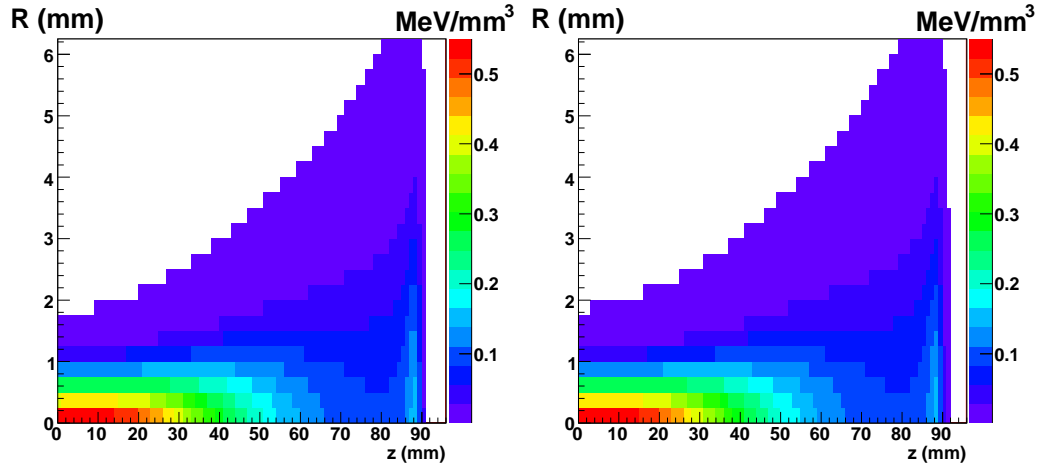
FIG. 11.1 – Facteur de correction de la diffusion  $k_R$  calculé pour l'os crânien pour un faisceau de protons de 135 MeV.

Le facteur  $k_R(z)$  est alors introduit dans l'équation 10.1 en remplacement du facteur  $F$ .

## 11.2 Faisceau de protons de 135 MeV

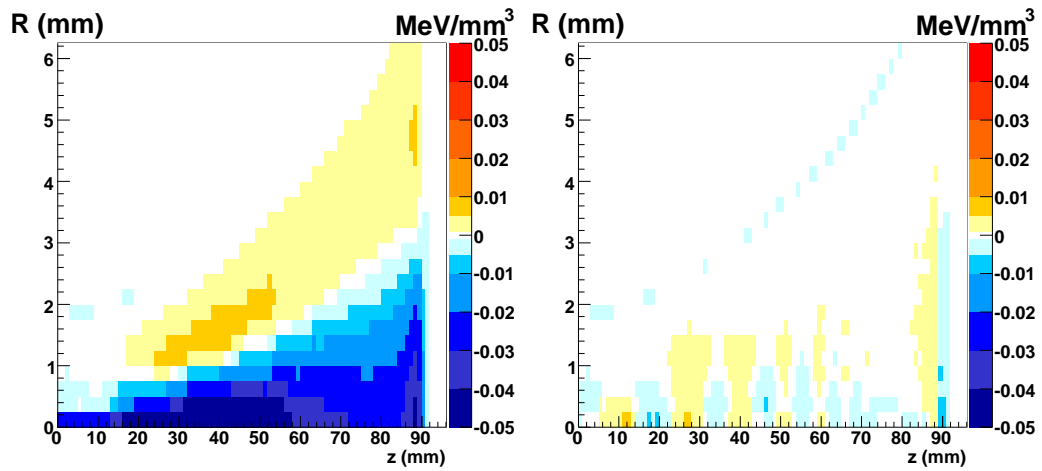
La figure 11.2 visualise le recalage à deux dimensions de l'histogramme 2D de l'eau en histogramme 2D équivalent os (a). L'histogramme 2D de référence (b) lui est ensuite soustrait. Le résultat de la soustraction est visualisé en (d). Le résultat de la soustraction de la correction en profondeur d'équivalence eau est reporté sur la même figure (c).

Les écarts entre l'histogramme 2D équivalent en profondeur et l'histogramme 2D de référence se situent dans un rayon de moins de 2 mm autour de l'axe du faisceau (c). Ils sont compris entre  $-0.02 \text{ MeV/mm}^3$  et  $-0.05 \text{ MeV/mm}^3$ , soit entre -4% et -10% de la valeur maximale de l'histogramme 2D de référence pour l'os crânien ( $0.53 \text{ MeV/mm}^3$ ).



(a) Histogramme 2D équivalent os crânien

(b) Histogramme 2D de référence pour l'os crânien



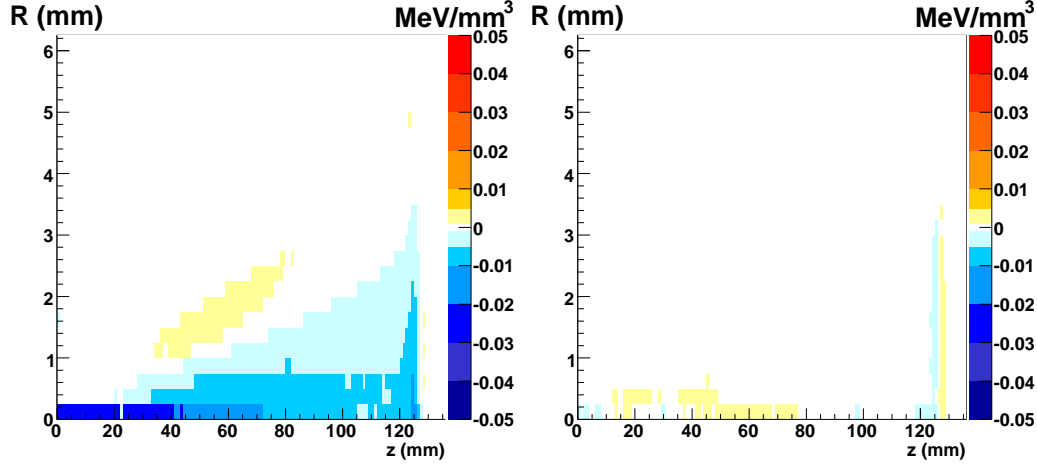
(c) Résultat de la soustraction de l'histogramme 2D équivalent os crânien après recalage en profondeur pour un faisceau de protons de 135 MeV

(d) Résultat de la soustraction de l'histogramme 2D équivalent os crânien après recalage en deux dimensions pour un faisceau de protons de 135 MeV

FIG. 11.2 – Résultat de la soustraction de l'histogramme 2D équivalent os crânien après recalage en deux dimensions pour un faisceau de protons de 135 MeV.

L'ajout du recalage latéral permet de réduire significativement les écarts sur l'ensemble du parcours du faisceau. Les écarts entre l'histogramme 2D équivalent et l'histogramme 2D de référence sont alors inférieurs à  $\pm 0.005 \text{ MeV/mm}^3$  soit 1% de la valeur maximale de l'histogramme 2D de référence (d). Quelques points présentent toutefois un écart de -2%.

Les histogrammes différences des histogrammes 2D équivalents tissu de la matière blanche et du tissu adipeux n°1 sont visualisés respectivement sur les figures 11.3 et 11.4.



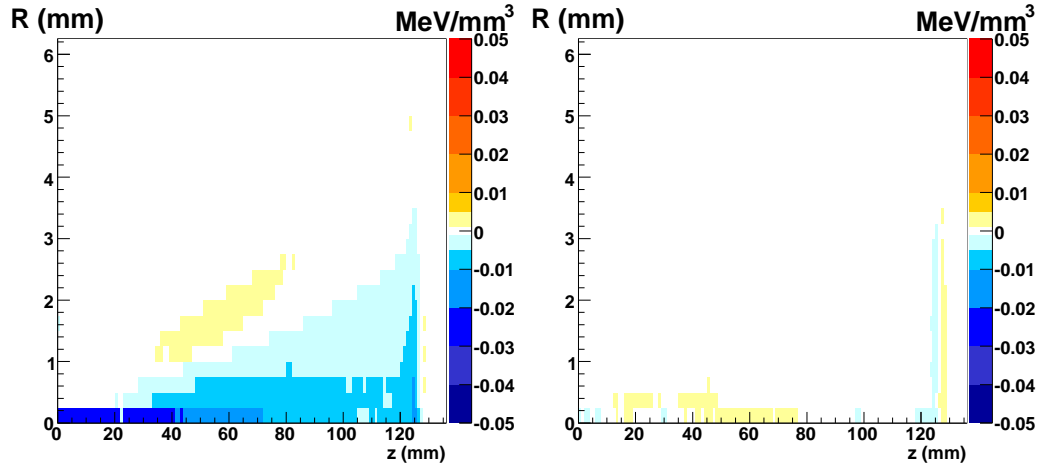
(a) Résultat de la soustraction de l'histogramme 2D équivalent matière blanche après recalage en profondeur pour un faisceau de protons de 135 MeV

(b) Résultat de la soustraction de l'histogramme 2D équivalent matière blanche après recalage en deux dimensions pour un faisceau de protons de 135 MeV

FIG. 11.3 – Résultat de la soustraction de l'histogramme 2D équivalent matière blanche après recalage en deux dimensions pour un faisceau de protons de 135 MeV.

Les écarts observés avec la correction en profondeur à l'entrée du faisceau et au niveau du pic de Bragg (-8%) sont corrigés avec le recalage en 2D. Sur l'ensemble du parcours du faisceau, les écarts sont inférieurs à  $\pm 0.005 \text{ MeV/mm}^3$  soit 1.5% de la valeur maximale de l'histogramme 2D de référence ( $0.35 \text{ MeV/mm}^3$ ).





(a) Résultat de la soustraction de l'histogramme 2D équivalent tissu adipeux n°1 après recalage en profondeur pour un faisceau de protons de 135 MeV

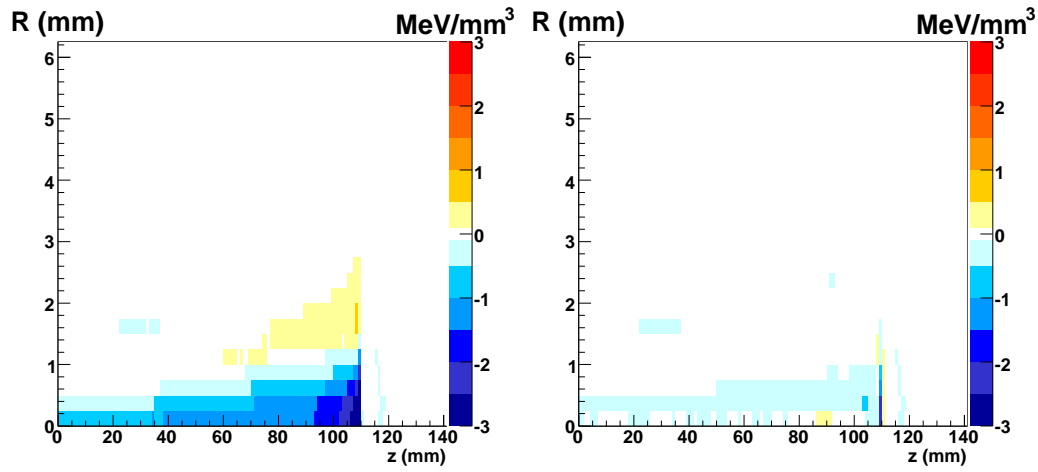
(b) Résultat de la soustraction de l'histogramme 2D équivalent tissu adipeux n°1 après recalage en deux dimensions pour un faisceau de protons de 135 MeV

FIG. 11.4 – Résultat de la soustraction de l'histogramme 2D équivalent tissu adipeux n°1 après recalage en deux dimensions pour un faisceau de protons de 135 MeV.

### 11.3 Faisceau de $^{12}\text{C}$ de 290 MeV/A

Les histogrammes différences des histogrammes équivalents tissu pour un faisceau de  $^{12}\text{C}$  de 290 MeV/A sont visualisés sur la figure 11.5 pour l'os crânien, sur la figure 11.6 pour la matière blanche et sur la figure 11.7 pour le tissu adipeux n°1.

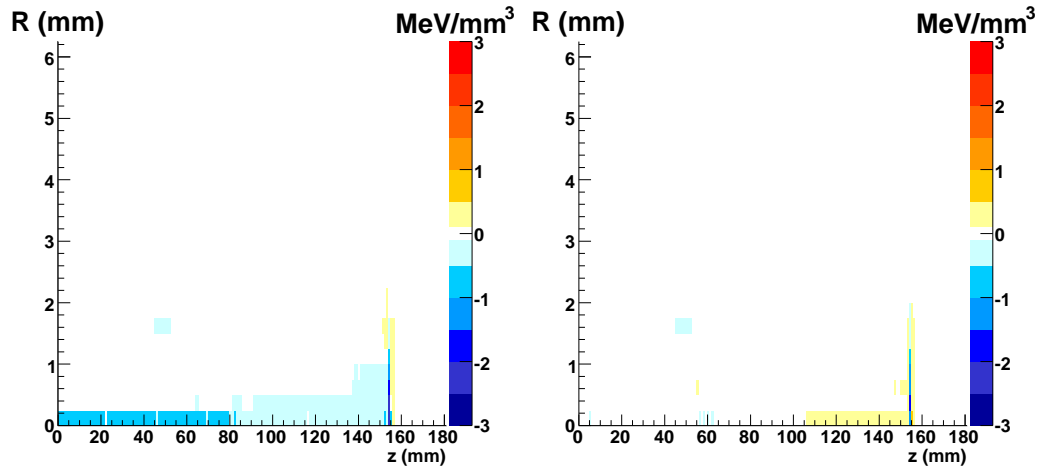
Pour les trois tissus le recalage en 2D permet de réduire les écarts observés en amont du pic de Bragg avec le recalage en profondeur. Ces écarts diminuent de  $-1.5 \text{ MeV/mm}^3$  à  $\pm 0.5 \text{ MeV/mm}^3$  soit de 8% à moins de 3%. Au niveau du pic de Bragg, les écarts sont également diminués mais sont encore d'environ 15% pour le tissu osseux et le tissu mou et 8% pour le tissu adipeux. Ces écarts sont probablement liés au recalage imparfait en profondeur.



(a) Résultat de la soustraction de l'histogramme 2D équivalent os crânien après recalage en profondeur pour un faisceau de  $^{12}\text{C}$  de 290 MeV/A

(b) Résultat de la soustraction de l'histogramme 2D équivalent os crânien après recalage en deux dimensions pour un faisceau de  $^{12}\text{C}$  de 290 MeV/A

FIG. 11.5 – Résultat de la soustraction de l'histogramme 2D équivalent os crânien après recalage en deux dimensions pour un faisceau de  $^{12}\text{C}$  de 290 MeV/A.



(a) Résultat de la soustraction de l'histogramme 2D équivalent matière blanche après recalage en profondeur pour un faisceau de  $^{12}\text{C}$  de 290 MeV/A

(b) Résultat de la soustraction de l'histogramme 2D équivalent matière blanche après recalage en deux dimensions pour un faisceau de  $^{12}\text{C}$  de 290 MeV/A

FIG. 11.6 – Résultat de la soustraction de l'histogramme 2D équivalent matière blanche après recalage en deux dimensions pour un faisceau de  $^{12}\text{C}$  de 290 MeV/A.

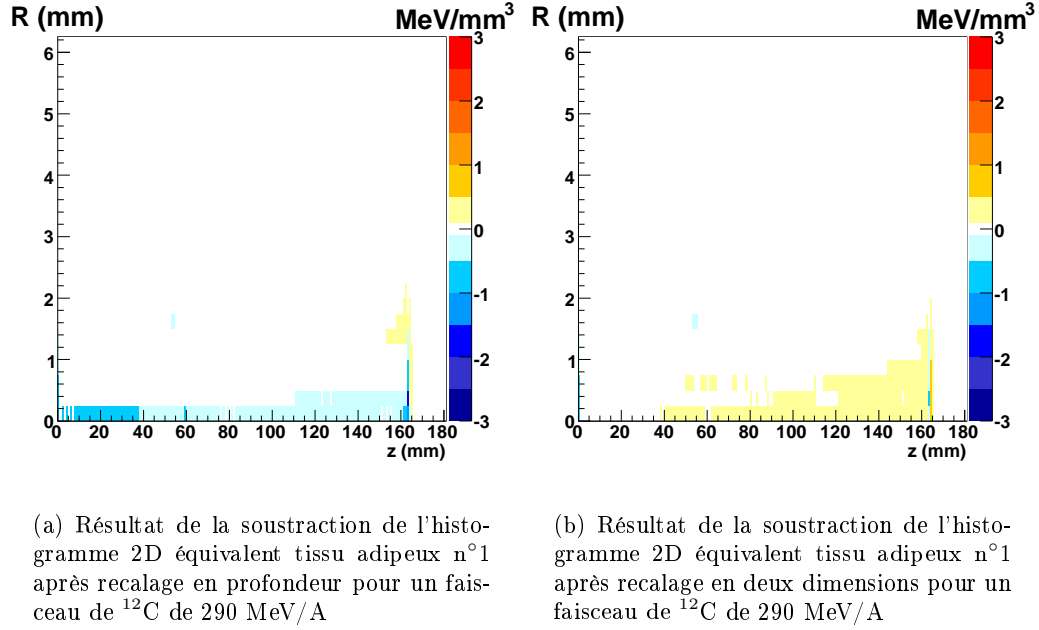


FIG. 11.7 – *Résultat de la soustraction de l'histogramme 2D équivalent tissu adipeux n°1 après recalage en deux dimensions pour un faisceau de  $^{12}\text{C}$  de 290 MeV/A.*

## 11.4 Conclusion

L'ajout du facteur  $F$  d'équivalence eau pour la diffusion au recalage en profondeur d'équivalence eau permet un meilleur accord entre les histogrammes équivalents tissu et ceux de référence. Les écarts entre l'histogramme de référence du tissu et l'histogramme équivalent tissu, pour le faisceau de protons sont inférieurs à 2%. Pour le faisceau de  $^{12}\text{C}$ , les écarts sont également réduits en amont du pic de Bragg et sont inférieurs à 3%. Au niveau du pic, les écarts dus au recalage en profondeur sont atténués mais restent supérieurs à 8%.

La méthode de recalage développée par Szymanowski et al. et adaptée à des faisceaux de protons de distribution initiale gaussienne améliore significativement le recalage. Cette amélioration est observée également pour le tissu osseux bien que le facteur  $F$  utilisé diffère de plus de 3% de celui calculé par Szymanowski et al. Les figures 11.8 et 11.9 visualisent les écarts entre le recalage 2D de l'os crânien et la référence, en utilisant le facteur  $F$  calculé par Szymanowski et al. Dans le cas du faisceau de protons (figure 11.8), l'histogramme 2D équivalent déterminé à partir du facteur  $F$  calculé est surestimé d'environ 2% sur l'axe du faisceau par rapport à l'histogramme 2D de référence. La variation du facteur  $F$  n'a par contre pas d'influence significative pour le faisceau de  $^{12}\text{C}$  (figure 11.9).

Une étude complémentaire de l'influence des variations du facteur  $F$  sur le recalage 2D, similaire à celle du facteur  $k_z$ , permettrait de valider notre méthodologie, notamment pour la détermination de la valeur du facteur  $F$ .

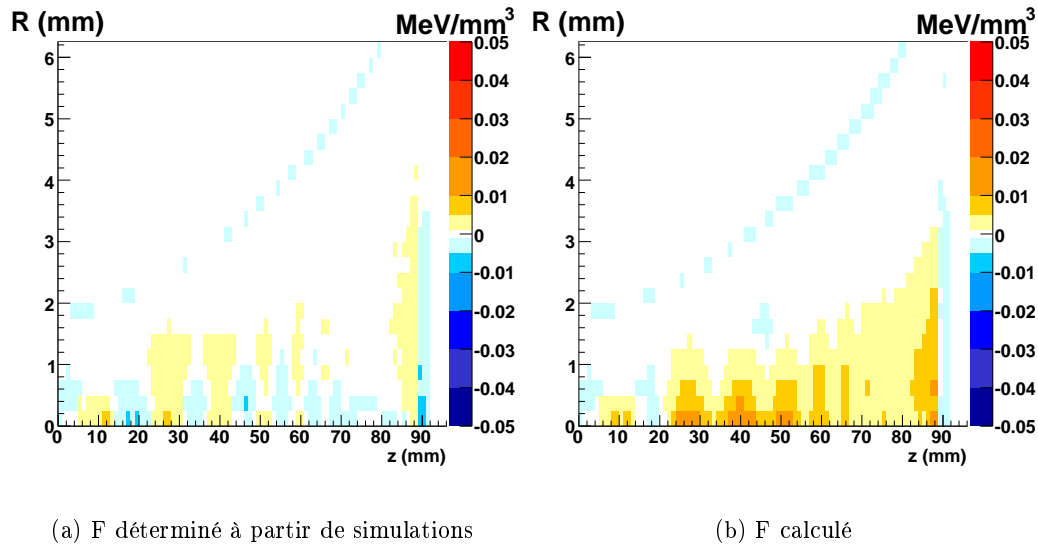


FIG. 11.8 – Résultat de la soustraction de l'histogramme 2D équivalent os déterminé avec le facteur  $F$  calculé par Szymanowski et al. pour un faisceau de protons de 135 MeV.

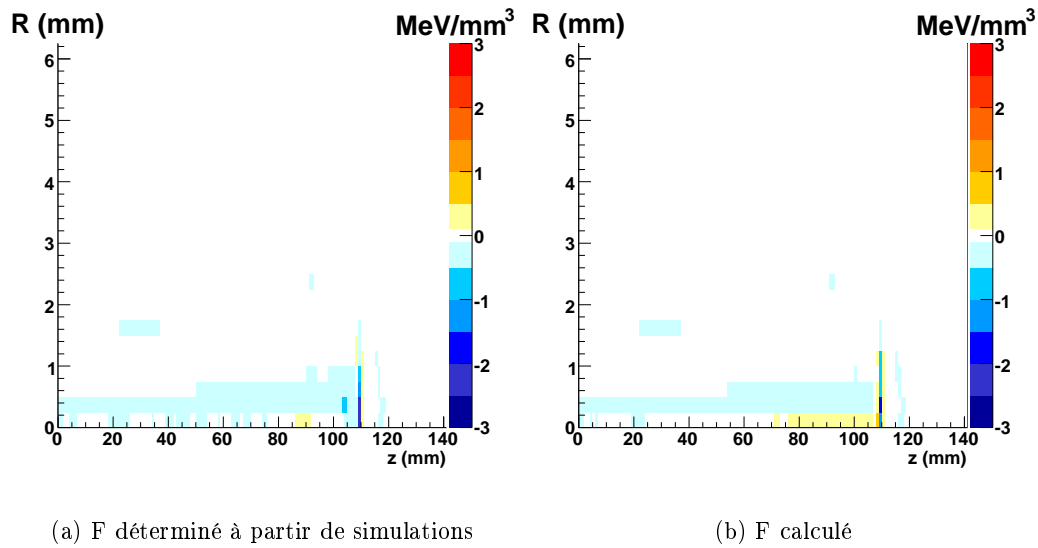


FIG. 11.9 – Résultat de la soustraction de l'histogramme 2D équivalent os déterminé avec le facteur  $F$  calculé par Szymanowski et al. pour un faisceau de  $^{12}\text{C}$  de 290 MeV/A.

Le recalage 2D a été défini initialement pour des faisceaux de protons. Son utilisation sur un faisceau de  $^{12}\text{C}$  donne des résultats encourageants. L'application de cette technique dans un cas clinique réaliste nécessite la connaissance de la distribution du faisceau à chaque interface, or cette donnée n'est pas disponible analytiquement.

---

Par manque de temps, cette étude n'a pu être finalisée. Il sera intéressant d'affiner et de poursuivre cette approche par une étude de l'évolution du facteur  $F$  en fonction de la largeur et de l'énergie du faisceau et d'étudier les erreurs de recalage induites par une incertitude sur  $F$ .



## Conclusion

L'objectif de ce travail a été d'évaluer la correction d'équivalence eau utilisée dans le calcul de dose analytique pour les faisceaux de protons et de  $^{12}\text{C}$ . Cette correction permet d'obtenir un recalage en deux dimensions des distributions d'énergie déposée qui a été comparé à des calculs Monte-Carlo GEANT4.

Deux mécanismes gouvernent la forme des courbes de dépôt d'énergie des ions dans les tissus : les processus électromagnétiques et les interactions nucléaires. Les processus électromagnétiques déterminent la forme de la courbe en amont du pic de Bragg ainsi que la position du pic. L'énergie déposée au niveau du pic de Bragg est influencée par deux phénomènes, la diffusion des particules et les interactions nucléaires, qui dépendent fortement de la composition chimique des tissus.

La prise en compte des hétérogénéités dans les algorithmes de calcul de dose analytiques nécessite dans un premier temps la conversion des tissus en équivalence eau. En hadronthérapie, l'information scannographique, ou nombres CT, doit être convertie avant d'être utilisée par le système de planification de traitement. Aux erreurs résultant de cette conversion s'ajoutent les incertitudes liées à l'acquisition des nombres CT. Ces incertitudes compromettent la différenciation tissulaire, notamment au niveau des tissus mous, et peuvent conduire à des calculs erronés.

Les facteurs d'équivalence eau ont été déterminés à partir de courbes d'énergie déposée simulées. Pour chaque tissu, un nombre CT a été calculé à partir de sa composition chimique élémentaire et un facteur d'équivalence eau  $k_z$  lui a été associé.

Les variations de  $k_z$  en fonction des paramètres de faisceau utilisés lors de la simulation (énergie et particule) sont inférieures à 1%. Ce facteur est donc une caractéristique intrinsèque du matériau et ne dépend ni de la nature des particules incidentes ni de leur énergie. Les performances de trois méthodes permettant de déterminer le facteur d'équivalence eau d'un tissu à partir de son nombre CT ont été évaluées en comparant leurs résultats aux valeurs obtenues à l'aide de GEANT4.

La méthode basée sur les mesures des parcours relatifs dans des matériaux équivalents tissu donne les résultats les plus éloignés par rapport aux valeurs issues de la simulation (plus de 2%). Le calcul des pouvoirs d'arrêt à partir des compositions chimiques des tissus permet d'obtenir des facteurs d'équivalence eau plus proches de ceux issus de la simulation, avec des écarts de l'ordre de +0.5% pour les tissus osseux,  $\pm 0.5\%$  pour les tissus mous, 0.8% pour le tissu adipeux et -1% pour le tissu pulmonaire. Enfin la méthode basée sur la conversion des nombres CT en compositions chimiques élémentaires permet de déterminer des facteurs équivalents eau avec un écart de 0.5% pour les structures osseuses et les tissus mous et d'environ 1% pour les tissus adipeux et pulmonaires. Ces résultats sont similaires à ceux obtenus à partir de la courbe de calibration stœchiométrique définie par Schaffner et al.

Les pouvoirs d'arrêt calculés à partir des compositions chimiques sont les plus proches de ceux déterminés à partir des simulations. Toutefois cette comparaison n'a porté que sur 31 des 77 tissus humains étudiés dans cette thèse et doit donc être complétée.

Aux erreurs de détermination s'ajoutent les incertitudes sur l'acquisition des nombres CT. Selon le nombre CT, ces incertitudes peuvent atteindre 2% du facteur d'équivalence eau. Ce sont donc les incertitudes sur l'acquisition des nombres CT qui limitent la précision du facteur d'équivalence eau. Les erreurs et incertitudes associées à la détermination du facteur d'équivalence eau doivent donc être prises en compte lors de son utilisation.

Le facteur d'équivalence eau a été utilisé pour convertir les courbes d'énergie déposée dans l'eau en courbes d'énergie déposée équivalentes tissu ou les courbes d'énergie déposée dans un tissu en courbes d'énergie déposée équivalentes eau. Ces recalages supposent que la forme des courbes d'énergie déposée dépende peu ou pas de la composition chimique des tissus. Ils nécessitent également une détermination précise du facteur d'équivalence.

Les courbes d'énergie déposée équivalentes (eau ou tissu) déterminées à l'aide du facteur d'équivalence eau issu des simulations GEANT4 ont été comparées aux courbes d'énergie déposée simulées dans le cas de tissus homogènes. Un faisceau de protons de 135 MeV et un faisceau de  $^{12}\text{C}$  de 290 MeV/A ont été utilisés.

Pour les deux faisceaux, dans les tissus mous et adipeux, l'utilisation du facteur d'équivalence permet d'obtenir des courbes équivalentes avec en moyenne une différence de moins de 0.5% de l'énergie maximale déposée. Les différences de positionnement des courbes sont inférieures au demi millimètre. Les différences d'énergie déposée sont inférieures à 0.5% en amont du pic de Bragg pour les deux faisceaux et au niveau de la queue de fragmentation pour le faisceau de  $^{12}\text{C}$ .

Au niveau du pic de Bragg, les différences d'énergie déposée pour le faisceau de protons sont inférieures à 0.5% pour les tissus mous et adipeux et comprises entre 1% et 3% pour les tissus osseux. Pour le faisceau de  $^{12}\text{C}$ , les différences d'énergie déposée au niveau du pic de Bragg varient selon les tissus et peuvent atteindre 1.5% pour les tissus mous et dépasser 3% pour les tissus adipeux et osseux. Ces différences d'énergie déposée sont liées aux différences de composition chimique des tissus. L'énergie déposée est influencée par les processus nucléaires et la diffusion. Pour les tissus ayant le même nombre CT mais des compositions chimiques différentes, les énergies maximales déposées sont similaires pour le faisceau de protons alors qu'elles peuvent varier de 1.5% avec un faisceau de  $^{12}\text{C}$ .

Pour obtenir une différence moyenne de moins de 0.5% de l'énergie maximale déposée entre la courbe d'énergie déposée équivalente et la courbe d'énergie déposée de référence, il est nécessaire d'avoir une précision de 1% sur le facteur d'équivalence eau pour un faisceau de protons et une précision de 0.5% pour un faisceau de  $^{12}\text{C}$ .

L'utilisation d'un facteur  $k_z$  variant de  $\pm 1\%$  par rapport à celui de référence entraîne un décalage du pic de Bragg compris entre 1 mm et 2 mm selon le tissu et le type de faisceau. Pour un  $\Delta k_z$  de  $\pm 1\%$ , les différences d'énergie déposée sont comprises entre -1.4% et 4.3% pour un faisceau de protons et entre -3.5% et 4.6% pour un faisceau de  $^{12}\text{C}$ .

Pour différents tissus ayant le même nombre CT ainsi que pour des tissus ayant différentes compositions chimiques élémentaires, les différences d'énergie déposée et de position du pic de Bragg, pour le faisceau de protons, sont similaires. Pour le faisceau de  $^{12}\text{C}$ , la différence d'énergie maximale déposée varie de plus de 1% pour différents tissus possédant le même nombre CT. Cette différence de 1% se retrouve pour les tissus ayant différentes compositions chimiques élémentaires. Les écarts de positionnement sont quant à eux simi-



lares. L'influence de la composition chimique des tissus sur l'énergie maximale déposée est donc plus importante avec les ions  $^{12}\text{C}$  qu'avec les protons.

Les incertitudes sur l'acquisition des nombres CT peuvent atteindre 2% et entraîner un décalage supérieur à 2 mm du pic de Bragg. Ces incertitudes ont une faible influence sur l'énergie déposée en amont du pic de Bragg et au niveau de la queue de fragmentation. Les écarts observés sont alors inférieurs à 1%. Une variation de 2% du facteur d'équivalence eau peut générer une incertitude de plus de 5% par rapport à l'énergie maximale déposée de référence, que ce soit avec un faisceau de protons ou un faisceau de  $^{12}\text{C}$ .

La nécessité de développer une imagerie permettant de diminuer les incertitudes sur le facteur d'équivalence eau dépendra de la précision qui sera requise en hadronthérapie. L'énergie maximale déposée étant fortement influencé par les processus nucléaires, ceux-ci devront être pris en compte dans les algorithmes de calcul et les simulations devront être vérifiées expérimentalement.

Le recalage équivalent eau à une dimension (en profondeur) n'est pas suffisant pour prendre en compte la diffusion des particules et son effet sur le dépôt d'énergie.

Pour les deux faisceaux, l'histogramme 2D équivalent sous-estime le dépôt d'énergie au niveau de l'axe du faisceau. Cet histogramme permet de visualiser la répartition volumique du dépôt d'énergie. Pour l'os crânien, cette sous-estimation augmente avec la dispersion du faisceau et atteint une valeur supérieure à 10% de la valeur maximale de l'histogramme 2D de référence au niveau du pic de Bragg. Pour la matière blanche et le tissu adipeux n°1, cette sous-estimation apparaît à l'entrée du faisceau (8% pour les deux faisceaux) et au niveau du pic de Bragg (5% pour le faisceau de protons et 15% pour le faisceau de  $^{12}\text{C}$ ). Pour les trois tissus, les écarts au niveau de la pénombre du faisceau sont inférieurs à 2%. Comme lors des recalages des courbes d'énergie déposée, les différences observées entre les tissus s'expliquent par les différences de compositions chimiques. En effet la diffusion et les interaction nucléaires varient avec la composition chimique des tissus et influencent la forme des courbes d'énergie déposée et des histogrammes 2D.

La méthode de recalage développée par Szymanowski et al. et adaptée à des faisceaux de protons et  $^{12}\text{C}$  de distribution initiale gaussienne améliore significativement le recalage. Cette méthode ajoute un facteur à la correction d'équivalence eau en profondeur, facteur qui permet de corriger la diffusion. L'ajout de ce facteur au recalage en profondeur permet un meilleur accord entre les histogrammes équivalents tissu et ceux de référence. Les écarts entre l'histogramme simulé du tissu et l'histogramme équivalent tissu sont inférieurs à 2% pour le faisceau de protons. Pour le faisceau de  $^{12}\text{C}$ , les écarts sont également réduits en amont du pic de Bragg et sont inférieurs à 3%. Au niveau du pic, les écarts dus au recalage en profondeur sont atténués mais restent supérieurs à 8%.

Cette amélioration est observée également pour le tissu osseux bien que le facteur utilisé diffère de plus de 3% de celui calculé par Szymanowski et al. Une étude complémentaire de l'influence des variations du facteur F sur le recalage 2D, similaire à celle du facteur  $k_z$ , permettrait de valider notre méthodologie, notamment pour la détermination de la valeur du facteur F.

Le recalage 2D a été défini initialement pour des faisceaux de protons. Son utilisation sur un faisceau de  $^{12}\text{C}$  donne des résultats encourageants. Par manque de temps, cette

étude n'a pu être finalisée. Il serait intéressant d'affiner et de poursuivre cette approche par une étude de l'évolution du facteur  $F$  en fonction de la largeur et de l'énergie du faisceau.

L'application de la correction d'équivalence eau en deux dimensions dans un cas clinique réaliste nécessite la connaissance de la distribution du faisceau à chaque interface, or cette donnée n'est pas disponible analytiquement. Compte tenu de la faible divergence des faisceaux de  $^{12}\text{C}$ , une étude préliminaire utilisant une divergence constante du faisceau entre chaque interface donnerait une indication quant à la précision de ce recalage en deux dimensions.

L'algorithme pencil-beam nécessite la détermination précise de facteurs de correction (d'équivalence eau et de diffusion). Toutefois une détermination précise des facteurs de correction ne permet pas, pour un faisceau de hadrons et en particulier de  $^{12}\text{C}$ , de recalculer l'énergie maximale déposée. Ce recalage nécessite une correction supplémentaire. Les rapports de l'énergie maximale déposée sur l'énergie déposée à l'entrée visualisés sur la figure 8.2 évoluent linéairement en fonction des nombres CT pour le faisceau de protons. La détermination du facteur de correction de l'énergie maximale déposée pour un faisceau de protons semble donc aisée. La détermination pour un faisceau de  $^{12}\text{C}$  semble plus délicate du fait des brusques variations du rapport des énergies déposées observées d'un nombre CT à l'autre.

Les codes de simulation Monte-Carlo permettent de s'affranchir des problèmes liés aux facteurs correctifs. De nombreux groupes cherchent actuellement à améliorer les codes de simulation Monte-Carlo afin de les utiliser en routine clinique. Par exemple, l'équipe de H. Paganetti du MGH de Boston propose une adaptation du code GEANT4 pour des calculs de dose Monte-Carlo basés sur des données scanner [Jiang & Paganetti, 2004]. D'autres travaux sont menés afin d'accélérer les calculs Monte-Carlo avec des grilles de calcul [Maigne, 2005]. L'exactitude des modèles utilisés doit toutefois être vérifiée, sur toute la gamme des énergies utilisées en hadronthérapie. L'utilisation de ces codes nécessite également une connaissance précise de la composition chimique élémentaire des tissus. En ce sens, les travaux de Schneider W. et al. évoqués dans le chapitre 7 (§7.3) et permettant de déterminer une composition chimique élémentaire à partir de nombres CT sont particulièrement intéressants [Schneider *et al.*, 2000]. Ils ne définissent toutefois que 24 intervalles de nombres CT avec des compositions chimiques élémentaires standards, or des écarts d'énergie déposée pouvant atteindre 1.5% ont été observés dans cette étude pour un faisceau de  $^{12}\text{C}$  et des tissus ayant des nombres CT identiques.

Que ce soit avec une méthode analytique ou en utilisant un code de simulation Monte-Carlo, c'est la technique d'imagerie qui limite aujourd'hui la précision du calcul. L'utilisation d'une tomographie double énergie [Torikoshi *et al.*, 2003] permettrait de diminuer les incertitudes liées à l'acquisition des nombres CT. La radiographie protonique proposée par Schneider U et al. [Schneider *et al.*, 2004, Schneider *et al.*, 2005] permet quant à elle de corriger les erreurs de conversion des nombres CT en facteur d'équivalence. Ces modalités d'imagerie sont en cours de développement et détaillées dans l'annexe E.

Les résultats présentés dans ce travail ont été obtenus à partir de simulations utilisant le code GEANT4 et sont à valider avec d'autres codes de simulations tels que PHITS ou FLUKA.



## Annexe A

### Compositions chimiques élémentaires des tissus humains répertoriés par Woodard et White (%)

* matériaux utilisés par Schneider U. et al.	Tissus mous	H	C	N	O	Ca	P	Na	Mg	S	Cl	K	Fe	I	$\rho$ (g.cm <sup>-3</sup> )
	Tissu adipeux 1	11.2	51.7	1.3	35.5			0.1		0.1	0.1				0.970
	Tissu adipeux 2*	11.4	59.8	0.7	27.8			0.1		0.1	0.1				0.950
	Tissu adipeux 3	11.6	68.1	0.2	19.8			0.1		0.1	0.1				0.930
	Glande surrénale	10.6	28.4	2.6	57.8		0.1			0.2	0.2	0.1			1.030
	Aorte	9.9	14.7	4.2	69.8	0.4	0.4	0.2		0.3		0.1			1.050
	Sang-erythrocytes	9.5	19.0	5.9	64.6		0.1			0.3	0.2	0.3	0.1		1.090
	Sang-plasma (lymphe)*	10.8	4.1	1.1	83.2			0.3		0.1	0.4				1.026
	Sang-complet*	10.2	11.0	3.3	74.5		0.1	0.1		0.2	0.3	0.2	0.1		1.060
	Liquide céphalo-rachidien	11.1	.		88.0			0.5			0.4				1.010
	Matière grise cérébrale	10.7	9.5	1.8	76.7		0.3	0.2		0.2	0.3	0.3			1.040
	Matière blanche cérébrale	10.6	19.4	2.5	66.1		0.4	0.2		0.2	0.3	0.3			1.040
	Tissu conjonctif	9.4	20.7	6.2	62.2			0.6		0.6	0.3				1.120
	Lentille cristalline*	9.6	19.5	5.7	64.6		0.1	0.1		0.3	0.1				1.070
	Bile-vésicule biliaire	10.8	6.1	0.1	82.2			0.4			0.4				1.030
	Paroi intestinale*	10.6	11.5	2.2	75.1		0.1	0.1		0.1	0.2	0.1			1.030
	Estomac	10.4	13.9	2.9	72.1		0.1	0.1		0.2	0.1	0.2			1.050
	Coeur 1	10.3	17.5	3.1	68.1		0.2	0.1		0.2	0.2	0.3			1.050
	Coeur 2	10.4	13.9	2.9	71.8		0.2	0.1		0.2	0.2	0.3			1.050
	Coeur 3	10.4	10.3	2.7	75.6		0.2	0.1		0.2	0.2	0.3			1.050
	Coeur gorgé de sang*	10.3	12.1	3.2	73.4		0.1	0.1		0.2	0.3	0.2	0.1		1.060
	Rein 1	10.2	16.0	3.4	69.3	0.1	0.2	0.2		0.2	0.2	0.2			1.050
	Rein 2*	10.3	13.2	3.0	72.4	0.1	0.2	0.2		0.2	0.2	0.2			1.050
	Rein 3	10.4	10.6	2.7	75.2	0.1	0.2	0.2		0.2	0.2	0.2			1.050
	Foie 1	10.3	15.6	2.7	70.1		0.3	0.2		0.3	0.2	0.3			1.050
	Foie 2*	10.2	13.9	3.0	71.6		0.3	0.2		0.3	0.2	0.3			1.060

\* matériaux utilisés par Schneider U. et al.  
 \*\* La densité du poulmon en inspiration est de 260 kg.m<sup>-3</sup>

Tissus mous	H	C	N	O	Ca	P	Na	Mg	S	Cl	K	Fe	I	$\rho$ (g.cm <sup>-3</sup> )
Foie 3	10.1	12.6	3.3	72.7		0.3	0.2		0.3	0.2	0.3			1.070
Poumon (parenchyme)	10.3	10.1	2.9	75.5		0.2	0.2		0.3	0.3	0.2			1.050
Poumon gorgé de sang**	10.3	10.5	3.1	74.9		0.2	0.2		0.3	0.3	0.2			1.050*
Glande mammaire 1	10.9	50.6	2.3	35.8		0.1	0.1		0.1	0.1				0.990
Glande mammaire 2*	10.6	33.2	3.0	52.7		0.1	0.1		0.2	0.1				1.020
Glande mammaire 3	10.2	15.8	3.7	69.8		0.1	0.1		0.2	0.1				1.060
Muscle squelettique 1	10.1	17.1	3.6	68.1		0.2	0.1		0.3	0.1	0.4			1.050
Muscle squelettique 2*	10.2	14.3	3.4	71.0		0.2	0.1		0.3	0.1	0.4			1.050
Muscle squelettique 3	10.2	11.2	3.0	74.5		0.2	0.1		0.3	0.1	0.4			1.050
Ovaire*	10.5	9.3	2.4	76.8		0.2	0.2		0.2	0.2	0.2			1.050
Pancréas*	10.6	16.9	2.2	69.4		0.2	0.2		0.1	0.2	0.2			1.040
Prostate	10.5	8.9	2.5	77.4		0.1	0.2		0.2		0.2			1.040
Squelette-cartilage*	9.6	9.9	2.2	74.4		2.2	0.5		0.9	0.3				1.100
Squelette-os cortical*	3.4	15.5	4.2	43.5	22.5	10.3	0.1	0.2	0.3					1.920
Squelette-moelle rouge*	10.5	41.4	3.4	43.9		0.1			0.2	0.2	0.2	0.1		1.030
Squelette-os spongieux*	8.5	40.4	2.8	36.7	7.4	3.4	0.1	0.1	0.2	0.2	0.1	0.1		1.180
Squelette-moelle jaune*	11.5	64.4	0.7	23.1			0.1		0.1	0.1				0.980
Peau 1	10.0	25.0	4.6	59.4		0.1	0.2		0.3	0.3	0.1			1.090
Peau 2*	10.0	20.4	4.2	64.5		0.1	0.2		0.2	0.3	0.1			1.090
Peau 3	10.1	15.8	3.7	69.5		0.1	0.2		0.2	0.3	0.1			1.090
Rate*	10.3	11.3	3.2	74.1		0.3	0.1		0.2	0.2	0.3			1.060
Testicules*	10.6	9.9	2.0	76.6		0.1	0.2		0.2	0.2	0.2			1.040
Thyroïde*	10.4	11.9	2.4	74.5		0.1	0.2		0.1	0.2	0.1		0.1	1.050
Trachée	10.1	13.9	3.3	71.3		0.4	0.1		0.4	0.1	0.4			1.060
Vessie-urine	11.0	0.5	1.0	86.2		0.1	0.4			0.6	0.2			1.020
Vessie-vide	10.5	9.6	2.6	76.1		0.2	0.2		0.2	0.3	0.3			1.040
Vessie-pleine	10.8	3.5	1.5	83.0		0.1	0.3		0.1	0.5	0.2			1.030

* matériaux utilisés par Schneider U. et al.	Tissus osseux	H	C	N	O	Ca	P	Na	Mg	S	Cl	K	Fe	$\rho$ (g.cm <sup>-3</sup> )
	Tête (mâle et femelle)													
	Crâne*	5.0	21.2	4.0	43.5	17.6	8.1	0.1	0.2	0.3				1.610
	Mandibule*	4.6	19.9	4.1	43.5	18.7	8.6	0.1	0.2	0.3				1.680
	Colonne vertébrale (mâle)													
	Excluant le cartilage													
	C4*	6.3	26.1	3.9	43.6	13.3	6.1	0.1	0.1	0.3	0.1	0.1		1.420
	D6,L3*	7.0	28.7	3.8	43.7	11.1	5.1		0.1	0.2	0.1	0.1	0.1	1.330
	Incluant le cartilage													
	C4	6.6	24.3	3.7	47.1	11.9	5.7	0.1	0.1	0.3	0.1	0.1		1.380
	D6,L3	7.3	26.5	3.6	47.3	9.8	4.8	0.1	0.1	0.3	0.1	0.1		1.300
	Colonne complète	7.1	25.8	3.6	47.2	10.5	5.1	0.1	0.1	0.3	0.1	0.1		1.330
	Epaule (mâle)													
	Sternum	7.8	31.6	3.7	43.8	8.5	4.0		0.1	0.2	0.1	0.1	0.1	1.250
	Clavicule, omoplate	6.0	31.3	3.1	37.0	15.2	7.0	0.1	0.1	0.2				1.460
	Côtes (mâles)													
	2nd,6ème*	6.4	26.3	3.9	43.6	13.1	6.0	0.1	0.1	0.3	0.1	0.1		1.410
	10ème*	5.6	23.5	4.0	43.4	15.6	7.2	0.1	0.1	0.3	0.1	0.1		1.520
	Humérus (os complet)*	6.0	31.4	3.1	36.9	15.2	7.0	0.1	0.1	0.2				1.460
	Humérus (proximal 10 cm)													
	Tête sphérique	7.1	37.9	2.6	34.2	12.2	5.6	0.1	0.1	0.2				1.330
	Axe cylindrique	5.8	30.1	3.2	37.4	15.8	7.2	0.1	0.2	0.2				1.490
	Spécimen complet	6.7	35.2	2.8	35.2	13.5	6.2	0.1	0.1	0.2				1.390
	Os pelviens													
	Os iliaque masculin	6.3	26.2	3.9	43.6	13.2	6.1	0.1	0.1	0.3	0.1	0.1		1.410
	Os iliaque féminin	6.0	25.0	3.9	43.5	14.3	6.6	0.1	0.1	0.3	0.1	0.1		1.460
	Sacrum masculin*	7.4	30.2	3.7	43.8	9.8	4.5		0.1	0.2	0.1	0.1	0.1	1.290
	Sacrum féminin	6.6	27.1	3.8	43.5	12.5	5.8	0.1	0.1	0.3	0.1	0.1		1.390
	Fémur (os complet)	6.3	33.3	2.9	36.2	14.3	6.6	0.1	0.1	0.2				1.420



\* matériaux utilisés par Schneider U. et al.

Tissus osseux	H	C	N	O	Ca	P	Na	Mg	S	Cl	K	Fe	$\rho$ (g.cm <sup>-3</sup> )
Fémur (proximal 17 cm)													
Tête sphérique	7.1	37.9	2.6	34.2	12.2	5.6	0.1	0.1	0.2				1.330
Trochanter	6.9	36.6	2.7	34.7	12.8	5.9	0.1	0.1	0.2				1.360
Axe cylindrique	4.2	20.4	3.8	41.5	20.2	9.3	0.1	0.2	0.3				1.750
Spécimen complet	6.3	33.1	2.9	36.3	14.4	6.6	0.1	0.1	0.2				1.430



## Annexe B

# Compositions chimiques élémentaires des tissus définis dans l'ICRU

Matériau	Compositions chimiques élémentaires			
	H	C	N	O
Tissu adipeux ICRP	0.119477	0.637240	0.007970	0.232333
Os compact ICRU	0.063984	0.278000	0.027000	0.410016
Os cortical ICRP	0.047234	0.144330	0.041990	0.446096
Muscle squelettique ICRP	0.100637	0.107830	0.027680	0.754773
Muscle strié ICRU	0.101997	0.123000	0.035000	0.729003

Matériau	Compositions chimiques élémentaires			
	Na	Mg	P	S
Tissu adipeux ICRP	0.000500	0.000020	0.000160	0.000730
Os compact ICRU		0.002000	0.070000	0.002000
Os cortical ICRP		0.002200	0.104970	0.003150
Muscle squelettique ICRP	0.000750	0.000190	0.001800	0.002410
Muscle strié ICRU	0.000800	0.000200	0.002000	0.005000

Matériau	Compositions chimiques élémentaires				
	Cl	K	Ca	Fe	Zn
Tissu adipeux ICRP	0.001190	0.000320	0.000020	0.000020	0.000020
Os compact ICRU			0.147000		
Os cortical ICRP			0.209930		0.000100
Muscle squelettique ICRP	0.000790	0.003020	0.000030	0.000040	0.000050
Muscle strié ICRU		0.003000			



## Annexe C

# Facteurs $k_z$ d'équivalence eau pour 76 tissus humains

Tissus mous	CT*	$k_z$	Tissus osseux	CT*	$k_z$
Tissu adipeux 1	-54	0.988	<b>Tête (mâle et femelle)</b>		
Tissu adipeux 2	-75	0.972	Crâne	999	1.474
Tissu adipeux 3	-97	0.955	Mandibule	1113	1.527
Glande surrénale	14	1.036	<b>Colonne vertébrale (mâle)</b>		
Aorte	43	1.044	<i>Excluant le cartilage</i>		
Sang-erythrocytes	76	1.080	C4	526	1.262
Sang-plasma (lymphe)	25	1.028	D6,L3	466	1.239
Sang-complet	56	1.057	<i>Incluant le cartilage</i>		
Liquide céphalo-rachidien	13	1.015	C4	673	1.331
Matière grise cérébrale	40	1.042	D6,L3	599	1.300
Matière blanche cérébrale	34	1.043	Colonne complète	514	1.264
Tissu conjonctif	99	1.109	<b>Epaule (mâle)</b>		
Lentille cristalline	49	1.062	Sternum	385	1.203
Bile-vésicule biliaire	27	1.033	Clavicule, omoplate	756	1.362
Paroi intestinale	23	1.032	<b>Côtes (mâles)</b>		
Estomac	41	1.050	2nd,6ème	657	1.324
Coeur 1	41	1.050	10ème	844	1.407
Coeur 2	43	1.050	Humérus (os complet)	756	1.362
Coeur 3	45	1.050	<b>Humérus (proximal 10 cm)</b>		
Coeur gorgé de sang	56	1.058	Tête sphérique	539	1.265
Rein 1	41	1.048	Axe cylindrique	806	1.385
Rein 2	43	1.049	Spécimen complet	636	1.312
Rein 3	46	1.049	<b>Os pelviens</b>		
Foie 1	43	1.049	Os iliaque masculin	455	1.233
Foie 2	53	1.057	Os iliaque féminin	621	1.309
Foie 3	63	1.066	Fémur (os complet)	688	1.332
Poumon (parenchyme)	45	1.048	<b>Fémur (proximal 17 cm)</b>		
Poumon gorgé de sang	-741	0.261	Tête sphérique	539	1.265
Glande mammaire 1	-35	1.005	Trochanter	586	1.289
Glande mammaire 2	0	1.028	Axe cylindrique	1240	1.579
Glande mammaire 3	46	1.058	Spécimen complet	702	1.341
Muscle squelettique 1	40	1.047			
Muscle squelettique 2	43	1.047			
Muscle squelettique 3	44	1.047			
Ovaire	46	1.050			
Pancréas	32	1.043			
Prostate	34	1.040			
Squelette-cartilage	102	1.085			
Squelette-os cortical	1525	1.706			
Squelette-moelle rouge	11	1.038			
Squelette-os spongieux	287	1.149			
Squelette-moelle jaune	-48	1.005			
Peau 1	72	1.088			
Peau 2	74	1.087			
Peau 3	77	1.087			
Rate	54	1.058			
Testicules	36	1.041			
Thyroïde	81	1.049			
Trachée	54	1.056			
Vessie-urine	37	1.040			
Vessie-vide	33	1.032			
Vessie-pleine	26	1.024			

\* coefficients  $K$  définis par Schneider W et al.

## Annexe D

# Compositions chimiques élémentaires des fantômes utilisés par Jäkel et al. (%)

N	Matériau	Compositions chimiques élémentaires									
		H	C	N	O	Ca	Cl	Mg	Ti	Si	Sn
1	os compact	3.10	31.26	0.99	37.57	27.03	0.05			.	
2	muscle	8.10	67.17	2.42	19.85	2.32	0.14			.	
3	graisse	8.50	72.88	2.24	16.25		0.13			.	
4	poumon	8.36	60.41	1.67	17.33		0.13	11.36		0.72	
5	os spongieux	7.90	63.79	4.23	9.88	14.20				.	
6	eau solide	8.09	67.22	2.40	19.84	2.32	0.13			.	
7	RW-3	7.59	90.41		0.80				1.20	.	
8	H-800	7.96	64.21		16.29					11.48	0.06
9	H-500	8.04	45.93		19.41					26.48	0.14
10	H+200	7.70	31.50		22.99	1.96				35.66	0.19
11	H+400	6.35	28.07		27.38	8.64				29.40	0.16
12	H+700	4.59	23.63		33.09	17.32				21.26	0.06
13	H+900	3.72	21.41		35.93	21.64				17.21	0.09
14	H+1200	2.40	18.07		40.21	28.16				11.10	0.06





## Annexe E

# Imageries alternatives

### E.1 Radiographie protonique

L'équipe de Schneider U et al. [Schneider *et al.*, 2004, Schneider *et al.*, 2005] a étudié la faisabilité d'utiliser des radiographies protoniques de patients en traitement afin d'optimiser la calibration stœchiométrique des nombres CT en pouvoir d'arrêt (cf. § 7.2.3).

Des protons avec une énergie de 214 MeV peuvent traverser la plupart des patients et être utilisés pour l'imagerie. Une première mesure du parcours du faisceau est réalisée en l'absence de patient. La mesure du parcours résiduel (ou de l'énergie) des protons une fois le patient traversé est soustraite de la mesure "à vide" et utilisée pour créer une image projetée (radiographie). Le contenu de cette image est par conséquent proportionnel à l'énergie que les protons ont perdue dans le patient.

La courbe de calibration initiale, stœchiométrique, est modifiée à l'aide d'un processus d'optimisation de type  $\chi^2$ . Le processus d'optimisation est focalisé sur la partie de la courbe de calibration correspondant au plus grand nombre de voxels présents dans la région à traiter. Il permet d'optimiser les différences entre épaisseurs équivalentes eau calculées en intégrant les données scanner X et épaisseurs équivalentes eau mesurées directement à partir des radiographies protoniques. Une dizaine d'itérations est suffisante pour obtenir une différence minimale. Le résultat de cette optimisation est une courbe de calibration utilisée pour recalculer la distribution de dose à l'intérieur du patient et ajuster la poursuite du traitement.

La comparaison de la courbe de calibration initiale avec la courbe de calibration optimisée, dans le cas du traitement d'un chien, montre une déviation maximale de l'ordre de 10 %. La précision de la calibration, reflétée par l'écart type des écarts entre les épaisseurs équivalentes eau mesurées et calculées, est réduite de 7.9 mm à 6.7 mm grâce à l'optimisation de la courbe de calibration. Enfin, la comparaison des distributions de dose obtenues à partir des deux courbes de calibration (originale et optimisée) indique des écarts importants dans les régions à fortes doses les plus éloignées de la porte d'entrée du faisceau, l'écart maximal obtenu à l'aide du gamma index étant 7%/7mm ([Low *et al.*, 1998]). Les écarts obtenus par comparaison des deux courbes de calibration (stœchiométrique et optimisée) sont principalement dus aux matériels additionnels qui ne sont pas pris en compte dans la calibration stœchiométrique.

Les radiographies sont obtenues avec une énergie de protons supérieure à celle utilisée pour le traitement (214 MeV vs. 160 MeV). L'impact de cette différence d'énergie sur le pouvoir de ralentissement a été estimé à 0.5% pour les muscles, indépendamment de la profondeur et 0.7% à 0.9% pour l'os en fin de parcours de faisceau. La dose reçue par le chien durant l'exposition pour l'obtention des radiographies protoniques était 0.03 mGy, ce qui est approximativement 50 à 100 fois plus faible que pour une gammagraphie.

Cette méthode présente l'avantage de fournir une courbe de calibration spécifique au patient. Elle permet également d'inclure des matériels qui ne sont habituellement pas pris en compte par les courbes de calibration comme par exemple les matériaux bolus<sup>1</sup>, à condition de choisir une direction de faisceau optimale pour la radiographie, incluant tous les matériaux présents durant le traitement. Un dernier avantage réside dans l'utilisation d'une courbe de calibration spécifique de la zone à irradier.

## E.2 Tomographie double énergie

Les nombres CT dérivés des scanners conventionnels, qui utilisent des rayons X polychromatiques, peuvent être inexacts du fait du durcissement de faisceau. Le scanner à rayons X double énergie utilise des radiations issues d'un synchrotron fournissant des faisceaux X monochromatiques de haute intensité et permet ainsi une mesure de haute précision de la densité électronique ([Torikoshi *et al.*, 2003]).

Jackson et Hawkes ([Jackson & Hawkes, 1981], [Hawkes & Jackson, 1980]) ont proposé une formulation simplifiée du coefficient linéaire d'atténuation (équation 3.2) permettant une utilisation plus aisée dans le domaine médical :

$$\mu = \rho_e [Z^4 F(k, Z) + G(k, Z)] \quad (\text{E.1})$$

$k$  étant l'énergie des photons,  $Z$  le numéro atomique et  $\rho_e$  la densité électronique du matériau.  $\rho_e Z^4 F(k, Z)$  et  $\rho_e Z^4 G(k, Z)$  représentent respectivement la contribution de l'effet photoélectrique et de la diffusion au coefficient linéaire d'atténuation. En mesurant le coefficient linéaire d'atténuation avec deux énergies de rayons X, on obtient simultanément deux équations avec deux inconnues  $\rho_e$  et  $Z$  :

$$\mu_1 = \rho_e [Z^4 F(k_1, Z) + G(k_1, Z)] \quad (\text{E.2})$$

$$\mu_2 = \rho_e [Z^4 F(k_2, Z) + G(k_2, Z)] \quad (\text{E.3})$$

En supposant les termes  $F(k, Z)$  et  $G(k, Z)$  indépendants de  $Z$ , on peut déterminer  $Z^4$  :

$$Z^4 = \frac{\mu(k_2)G(k_1, Z) - \mu(k_1)G(k_2, Z)}{\mu(k_1)F(k_2, Z) - \mu(k_2)F(k_1, Z)} \quad (\text{E.4})$$

Cette équation peut être résolue de manière itérative. Une fois  $Z$  déterminé, on peut calculer  $\rho_e$  à partir de  $Z$  :

$$\rho_e = \frac{\mu(k_1)F(k_2, Z) - \mu(k_2)F(k_1, Z)}{F(k_2, Z)G(k_1, Z) - F(k_1, Z)G(k_2, Z)} \quad (\text{E.5})$$

D'après la formulation de Jackson et Hawkes ([Hawkes & Jackson, 1980]), cette méthode n'est valable que pour les éléments de faible  $Z$  et non pour ceux de  $Z$  élevé (par exemple les produits de contraste) qui ont des pics d'absorption de quelques dizaines de keV voir plus. Le numéro atomique défini dans l'équation E.4 est interprété comme étant commun à la section efficace photoélectrique et à la section efficace de diffusion pour une énergie donnée. Ce numéro atomique est fonction du rapport de deux coefficients linéaires d'atténuation et donc dépendant de l'énergie des photons. Des calculs numériques de numéro atomique effectif dans l'eau pour des énergies de 30-60 keV à 60-150 keV montrent une variation du numéro atomique effectif inférieure à 1%.

Le scanner rayons X double énergie doit posséder une large gamme de détection des intensités de faisceaux de rayons X pour couvrir les intensités allant du faisceau de photons incidents au faisceau de photons le plus atténué. Le scanner doit aussi intégrer une correction de décroissance de l'intensité du faisceau de photons incidents dans l'échantillon en enregistrant le nombre de photons incidents.

<sup>1</sup>matériaux équivalents tissus utilisés pour augmenter la dose à la surface de la peau

# Bibliographie

- [Agostinelli *et al.*, 2003] S. Agostinelli, Allison J., K. Amako, and H. Apostolakis.  
GEANT4-a simulation toolkit.  
Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A, 506 :250–303, 2003.
- [Alpen *et al.*, 1985] E.L. Alpen, W. Saunders, A. Chatterjee, J. Llacer, G.T. Chen, and Scherer J.  
A comparison of water equivalent thickness measurements : CT method vs. heavy ion beam technique.  
British Journal of Radiology, 58(690) :542–548, 1985.
- [Blanc, 1997] D. Blanc.  
Les rayonnements ionisants : détection, dosimétrie et spectrométrie. *Masson, 2e édition*, 1997.
- [Bondorf *et al.*, 1995] J.P. Bondorf, A.S. Botvina, Iljinof A.S., Mishustin I.N., and K. Sneppen.  
Statistical multifragmentation of nuclei. *Physics Reports*, 257(3) :133–221, 1995.
- [Chen *et al.*, 1979] G.T. Chen, R.S. Singh, J.R. Castro, J.T. Lyman, and J.M. Quivey.  
Treatment planning for heavy ion radiotherapy.  
International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 5 :1809–1819, 1979.
- [Cugnon *et al.*, 1997] J. Cugnon, C. Volant, and S. Vuillier.  
Improved intranuclear cascade model for nucleon-nucleus interactions. *Nuclear Physics*, A620 :475–509, 1997.
- [Fayard *et al.*, 2002] B. Fayard, A. Touati, F. Abel, M.a. Herve du Penhoat, I. Despiney-Bailly, F. Gobert, M. Ricoul, A. L’Hoir, M.F. Politis, M.A. Hill, D.L. Stevens, L. Sabatier, E. Sage, D.T. Goodhead, and A. Chetoui.  
Cell inactivation and double-strand breaks : the role of core ionizations, as probe by ultrasoft X rays. *Radiation Research*, 157(2) :128–140, 2002.
- [Fippel & Soukup, 2004] M. Fippel and M. Soukup.  
A Monte Carlo dose calculation algorithm for proton therapy.  
Medical Physics, 31(8) :2263–2273, 2004.
- [Frelin, 2006] A-M. Frelin.  
Développement du DosiMap : Instrument de dosimétrie pour le contrôle qualité en radiothérapie. *Université de Caen Basse-Normandie*, 2006.
- [Guillaume, 2007] F. Guillaume.  
Rapport de stage de fin d’études : Modélisation de la voie de protonthérapie à l’aide du code de calcul GEANT. Comparaison avec MCNPX. *Ecole Supérieure d’Electronique de l’Ouest*, 2007.
- [Hawkes & Jackson, 1980] D.J. Hawkes and D.F. Jackson.  
An accurate parametrisation of the x-ray attenuation coefficient.  
Physics in Medicine and Biology, 25(6) :1167–1171, 1980.
- [Highland, 1975] V.L Highland.  
Some practical remarks on multiple scattering.  
Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A, 129 :497–499, 1975.

- [Hiraoka *et al.*, 1994] T. Hiraoka, K. Kawashima, K. Hoshino, and A. Bichsel.  
Energy loss of 70 MeV protons in tissue substitute materials.  
Physics in Medicine and Biology, 39 :983–991, 1994.
- [Hiraoka *et al.*, 1993] T. Hiraoka, K. Kawashima, K. Hoshino, and A. Fukumura.  
Energy loss of 70 MeV protons in organic polymers.  
Medical Physics, 20 :135–141, 1993.
- [Hong *et al.*, 1996] L. Hong, M. Goitein, M. Bucciolini, R. Comiskey, B. Gottschalk, S. Rosenthal, C. Serago, and M. Urie.  
A pencil beam algorithm for proton dose calculations.  
Physics in Medicine and Biology, 41 :1305–1330, 1996.
- [ICRP, 1975] ICRP. Icrp 1975 : Report of the task group on reference man. *ICRP Publication*, 1975.
- [ICRU49, 1993] ICRU49. Icru report 49 : Stopping powers and ranges for protons and alpha particles. 1993.
- [ICRU60, 1998] ICRU60. Icru report 60 : Fundamental quantities and units for ionizing radiation. 1998.
- [Jackson & Hawkes, 1981] D.F. Jackson and D.J. Hawkes.  
X-ray attenuation coefficients of elements and mixtures. *Physics Reports*, 70 :169–233, 1981.
- [Janni, 1982] J.F. Janni.  
Proton range-energy tables.  
Atomic Data and Nuclear Data Tables, 21 :212–425, 1982.
- [Jiang & Paganetti, 2004] H. Jiang and H. Paganetti.  
Adaptation of GEANT4 to Monte Carlo dose calculations based on CT data.  
Medical Physics, 31(10) :2811–2818, 2004.
- [Jäkel *et al.*, 2001] O. Jäkel, C. Jacob, D. Schardt, C.P. Karger, and Hartmann G.H.  
Relation between carbon ion ranges and x-ray CT numbers.  
Medical Physics, 28(4) :701–703, 2001.
- [Kanematsu *et al.*, 2003] N. Kanematsu, N. Matsufuji, R. Kohno, S. Minohara, and T. Kanai.  
A CT calibration method based on the polybinary tissue model for radiotherapy treatment planning.  
Physics in Medicine and Biology, 48 :1053–1064, 2003.
- [Kraft, 2000] G. Kraft.  
Tumor therapy with heavy charged particles. *Progress in Particle and Nuclear Physics*, 45(s2) :S473–S544, 2000.
- [Krämer & Kraft, 1994] M. Krämer and G. Kraft.  
Calculations of heavy-ion track structure. *Radiation and environmental biophysics*, 33(2) :91–109, 1994.
- [Lee *et al.*, 1993] M. Lee, A.E Nahum, and S. Webb.  
An empirical method to build up a model of proton dose distribution for a radiotherapy treatment-planning package.  
Physics in Medicine and Biology, 38 :989–998, 1993.
- [Low *et al.*, 1998] D.A. Low, W.B. Harms, S. Mutic, and J.A. Purdy.  
A technique for the quantitative evaluation of dose distributions.  
Medical Physics, 25(5) :656–661, 1998.
- [Maigne, 2005] L. Maigne.  
Personalized dosimetry using GATE Monte Carlo simulations on a grid architecture. Application in ocular brachytherapy. *Université Blaise Pascal Clermont-Fd*, 2005.

- [Matsufuji *et al.*, 1998] N. Matsufuji, H. Tomura, Y. Futami, H. Yamashita, A. Higashi, S. Minohara, M. Endo, and T. Kanai.  
Relation between CT number and electron density, scatter angle and nuclear reaction for hadron-therapy treatment planning.  
Physics in Medicine and Biology, 43 :3261–3275, 1998.
- [Milan & Bentley, 1974] J. Milan and R.E. Bentley.  
The storage and manipulation of radiation dose data in a small digital computer.  
British Journal of Radiology, 47(554) :115–121, 1974.
- [Mustafa & Jackson, 1983] A.A. Mustafa and D.F. Jackson.  
The relation between x-ray CT numbers and charged particle stopping powers and its significance for radiotherapy treatment planning.  
Physics in Medicine and Biology, 28(2) :169–176, 1983.
- [Niita *et al.*, 2006] K. Niita, T. Sato, H. Iwase, H. Nose, H. Nakashima, and L. Sihver.  
PHITS-a particle and heavy ion transport code system. *Radiation Measurements*, 41(9-10) :1080–1090, 2006.
- [Oozeer *et al.*, 1997] R. Oozeer, A. Mazal, J-C. Rosenwald, R. Belshi, C. Nauraye, R. Ferrand, and S. Biensan.  
A model for the lateral penumbra in water of a 200-MeV proton beam devoted to clinical applications.  
Medical Physics, 24(10) :1599–604, 1997.
- [Paganetti & Goiten, 2000] H. Paganetti and M. Goiten.  
Radiobiological significance of beamline dependent proton energy distributions in a spread-out Bragg peak.  
Medical Physics, 25(5) :1119–1126, 2000.
- [Paganetti *et al.*, 2004] H. Paganetti, H. Jiang, S.Y. Lee, and H.M. Kooy.  
Accurate Monte Carlo simulations for nozzle design, commissioning and quality assurance for a proton radiation therapy facility.  
Medical Physics, 31(7) :2107–2118, 2004.
- [Petti, 1992] P.L Petti.  
Differential-pencil-beam dose calculations for charged particles.  
Medical Physics, 19(1) :137–149, 1992.
- [Rutherford *et al.*, 1976] R.A. Rutherford, B.R. Pullan, and I. Isherwood.  
Measurement of effective atomic number and electron density using EMI scanner. *Neuroradiology*, 11 :15–21, 1976.
- [Schaffner & Pedroni, 1998] B. Schaffner and E. Pedroni.  
The precision of proton range calculations in proton radiotherapy treatment planning : experimental verification of the relation between CT-HU and proton stopping power.  
Physics in Medicine and Biology, 43 :1579–1592, 1998.
- [Schneider *et al.*, 2004] U. Schneider, J. Besserer, P. Pемler, M. Dellert, M. Moosburger, E. Pedroni, and B. Kaser-Hotz.  
First proton radiography of an animal patient.  
Medical Physics, 31(5) :1046–51, 2004.
- [Schneider & Pedroni, 1995] U. Schneider and E. Pedroni.  
Proton radiography as a tool for quality control in proton therapy.  
Medical Physics, 22 :353–363, 1995.
- [Schneider *et al.*, 1996] U. Schneider, E. Pedroni, and A. Lomax.  
The CT calibration of CT Hounsfield units for radiotherapy treatment planning.  
Physics in Medicine and Biology, 41 :111–124, 1996.

- [Schneider *et al.*, 2005] U. Schneider, P. Pemler, J. Besserer, E. Pedroni, A. Lomax, and B. Kaser-Hotz.  
Patient specific optimization of the relation between CT-Hounsfield units and proton stopping power with proton radiography.  
Medical Physics, 32(1) :195–199, 2005.
- [Schneider *et al.*, 2000] W. Schneider, T. Bortfeld, and W. Schlegel.  
Correlation between CT numbers and tissue parameters needed for Monte Carlo simulations of clinical dose distributions.  
Physics in Medicine and Biology, 45 :459–478, 2000.
- [Scholz *et al.*, 1997] M. Scholz, A.M. Kellerer, W. Kraft-Weyrather, and G. Kraft.  
Computation of cell survival in heavy ion beams for therapy. The model and its approximation.  
*Radiation Radiation and environmental biophysics*, 36(1) :59–66, 1997.
- [Sisterson *et al.*, 1989] J.M. Sisterson, M.M. Urie, A.M. Koehler, and M. Goitein.  
Distal penetration of proton beams : the effects of air gaps between compensating bolus and patient. *PMB*, 34(9) :1309–1315, 1989.
- [Sommerer *et al.*, 2006] F. Sommerer, K. Parodi, A. Ferrari, K. Poljanc, W. Enghardt, and H. Aiginger.  
Investigating the accuracy of the FLUKA code for the transport of therapeutic ion beams in matter.  
Physics in Medicine and Biology, 51(17) :4385–4398, 2006.
- [Szymanowski & Oelfke, 2002] H. Szymanowski and U. Oelfke.  
Two-dimensional pencil beam scaling : an improved proton dose algorithm for heterogeneous media.  
Physics in Medicine and Biology, 47 :3313–3330, 2002.
- [Szymanowski & Oelfke, 2003] H. Szymanowski and U. Oelfke.  
CT calibration for two-dimensional scaling of proton pencil beams.  
Physics in Medicine and Biology, 48 :861–874, 2003.
- [Torikoshi *et al.*, 2003] M. Torikoshi, T. Tsunoo, M. Sasaki, M. Endo, Y. Noda, Y. Ohno, T. Kohno, K. Hyodo, K. Uesugi, and N. Yagi.  
Electron density measurement with dual-energy x-ray CT using synchrotron radiation.  
Physics in Medicine and Biology, 48 :673–685, 2003.
- [Urie *et al.*, 1986] M. Urie, M. Goitein, W. Holley, and G. Chen.  
Degradation of the Bragg peak due to inhomogeneities.  
Physics in Medicine and Biology, 31 :1–15, 1986.
- [Wertz & Jäkel, 2004] H. Wertz and O. Jäkel.  
Influence of iodine contrast agent on the range of ion beams for radiotherapy.  
Medical Physics, 4(31) :767–773, 2004.
- [White *et al.*, 1987] D.R. White, H.Q. Woodard, and B.A. Hammond.  
Average soft-tissue and bones models for use in radiation dosimetry.  
British Journal of Radiology, 60 :907–913, 1987.
- [Woodard & White, 1986] H.Q. Woodard and D.R. White.  
The composition of body tissues.  
British Journal of Radiology, 59 :1209–1219, 1986.



## **Influence de la composition chimique des tissus humains sur les dépôts de dose en hadronthérapie.**

### **Résumé**

Les systèmes de planification dosimétrique utilisent pour calculer le dépôt de dose dans l'être humain d'une part une description des tissus basée sur l'imagerie scanographique et d'autre part une description de l'interaction du faisceau reposant sur une équivalence eau des tissus, à laquelle peut s'ajouter un facteur de diffusion. Du fait du type de rayonnement et de l'énergie utilisés en scanographie, les nombres CT doivent être convertis en facteurs d'équivalence eau avant d'être utilisés par le système de planification.

Une détermination par simulation GEANT4 du facteur d'équivalence eau en fonction des nombres CT est proposée. Les facteurs de 77 tissus humains ont été déterminés pour un faisceau de protons de 135 MeV et de  $^{12}\text{C}$  de 290 MeV/A et comparés à ceux rapportés dans la littérature. Aux erreurs de détermination ( $<1.5\%$ ) s'ajoutent les incertitudes liées à l'acquisition des nombres CT, ces dernières pouvant atteindre 2%.

Les facteurs d'équivalence eau ont ensuite été utilisés pour convertir les courbes d'énergie déposée obtenues dans un tissu à celles obtenues dans l'eau et inversement. Ces courbes d'énergie déposée recalées ont été comparées aux courbes d'énergie déposée issues de la simulation. Pour les deux faisceaux, un accord en position inférieur à 0.5 mm est atteint. Des différences selon les tissus apparaissent au niveau de l'énergie maximale déposée. Elles peuvent atteindre 3% pour les tissus osseux et le faisceau de protons et varient entre 1.5% et 3.5% pour le faisceau de  $^{12}\text{C}$ , quel que soit le tissu. Une amélioration significative des recalages de l'énergie déposée en deux dimensions est obtenue en introduisant un facteur supplémentaire permettant de corriger de la diffusion.

**Mots clés :** Hadrons – Simulation Monte-Carlo – Protonthérapie – Scanographie – Algorithme de calcul de dose – Equivalence eau

## **Influence of the chemical composition of human tissues on dose distributions in hadrontherapy.**

### **Abstract**

To compute the dose distribution, treatment planning systems require the exact anatomical location of tissues provided by computed tomography (CT) and the exact range of hadron beams in tissues based on the water equivalent ratio (WER).

Since CT numbers are determined with x-rays and with an energy different from that used in hadrontherapy, a relation between CT numbers and the WER must to be established.

We propose a determination of the WER with a Monte-Carlo simulation (GEANT4). We have determined the WER for 76 human tissues for a 135 MeV proton beam and for a 290 MeV/A carbon beam. The difference between the stoichiometric calibration and the simulated WER is lower than 1%. An additional 2% uncertainty that arises from the uncertainty in the CT numbers measurement should also be considered.

The calculated WER were used to convert the deposited energy curve into the human tissue deposited energy curve for a 135 MeV proton beam and for a 290 MeV/A carbon beam. For both beams, the difference between the rescaled Bragg peak location and the one from the simulated curve is lower than 0.5 mm over the whole range of CT numbers. The differences between the maximum deposited energy can reach 3% for the proton beam in bones and vary between 1.5% and 3.5% for all tissues for the carbon beam. The scaling in two dimensions can be improved by using an additional factor that takes the scattering into account.

**Keywords :** Hadrons – Monte-Carlo simulation – Protontherapy –Scanner – Dose computation algorithms – Water Equivalent Pathlength

**Discipline :** Constituants élémentaires et physique théorique

Laboratoire de Physique Corpusculaire - U.M.R. 6534  
ENSICAEN - 6, boulevard Maréchal Juin 14050 Caen Cedex - France